

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MACI 500 000 do 1 000 000 komórek/cm² matryca do implantacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy implant zawiera matrycę z naniesionymi, namnożonymi w hodowli, oznakowanymi chondrocytami autologicznymi.

2.1 Opis ogólny

Oznakowane, żywotne chondrocyty autologiczne namnożone *ex vivo* z ekspresją swoistych dla chondrocytów markerów genowych, posiane na błonę z wieprzowego kolagenu typu I/III, oznaczoną symbolem CE.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda matryca do implantacji składa się z oznakowanych chondrocytów autologicznych na błonie z kolagenu typu I/III o powierzchni 14,5 cm², o gęstości 500 000 do 1 000 000 komórek na cm², przeznaczonej do przycięcia przez chirurga do rozmiaru i kształtu ubytku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Matryca do implantacji.

Implant jest nieprzejrystą, białawą błoną, posianą chondrocytami, dostarczaną w szalce w 18 ml bezbarwnego roztworu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy MACI jest wskazany do stosowania w celu odbudowy objawowych ubytków pełnej grubości chrząstki stawu kolanowego (stopnia III i IV w zmodyfikowanej skali Outerbridge'a) o powierzchni 3-20 cm² u dorosłych pacjentów z dojrzałym układem szkieletowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy MACI jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego.

Produkt leczniczy MACI musi być podawany przez chirurga wykwalifikowanego i odpowiednio przeszkolonego w stosowaniu produktu MACI.

Dawkowanie

Ilość podawanego produktu leczniczego MACI zależy od wielkości (powierzchni w cm^2) ubytków chrząstki. Matryca do implantacji jest przycinana przez chirurga wykonującego zabieg do rozmiaru i kształtu ubytku w celu zapewnienia całkowitego pokrycia uszkodzonego obszaru, a następnie implantowana stroną z komórkami skierowaną w dół. Podawana dawka zawarta w matrycy do implantacji odpowiada 500 000 do 1 000 000 komórek autologicznych/ cm^2 .

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie badano stosowania produktu leczniczego MACI w tej grupie wiekowej. Nie zaleca się stosowanie produktu leczniczego MACI u pacjentów w podeszłym wieku z ogólną degeneracją chrząstki lub chorobą zwyrodnieniową stawów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MACI u dzieci w wieku poniżej 18 lat.
Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do implantacji.

Podłoże ubytku powinno zostać opracowane tylko do płytki podchrzęstnej, nie powinno przekraczać warstwy podchrzęstnej. Należy unikać krwawienia przez płytkę podchrzęstną, jednak w przypadku wystąpienia krwawienia konieczne jest jego kontrolowanie. Odpowiednimi środkami hemostatycznymi są epinefryna lub fibrynowe środki uszczelniające (patrz punkt 4.5) naniesione cienką warstwą bezpośrednio na miejsce krwawienia.

Implantację produktu MACI przeprowadza się, stosując jałową technikę chirurgiczną, a zabieg wymaga przygotowania podłoża ubytku oraz naniesienia fibrynowego środka uszczelniającego na podstawę i brzeg ubytku w celu zabezpieczenia implantu. Chirurg może zdecydować o zastosowaniu kilku przerywanych szwów rozpuszczalnych w celu zapewnienia dodatkowego zabezpieczenia.

Po implantacji należy przeprowadzić odpowiedni program rehabilitacji (patrz punkt 4.4).

Więcej informacji na temat przygotowania i obchodzenia się z produktem MACI zawiera punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, produkty wieprzowe lub wszelkie pozostałości pochodzące z procesu wytwarzania produktu leczniczego MACI, w tym surowicę bydlęcą i gentamycynę.
- Ciężka postać choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego.
- Zapalenie stawów, choroba zapalna stawów lub niewyrównane wrodzone zaburzenia krzepnięcia.
- Pacjenci z nie w pełni zamkniętą płytką wzrostu nasady kości udowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy MACI jest implantem autologicznym i musi być podawany wyłącznie pacjentowi, dla którego został wytworzony. Implantację MACI wykonuje się podczas artrotomii w warunkach jałowych. Istnieją ograniczone doświadczenia dotyczące wprowadzania produktu leczniczego MACI do kolana podczas zabiegu artroskopii, możliwe jest jednak zastosowanie technik artroskopowych do wprowadzenia produktu leczniczego MACI, jeśli zdecyduje o tym lekarz prowadzący zabieg.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie pacjentów z miejscowymi stanami zapalnymi lub aktywnymi infekcjami w obrębie kości, stawu i przyległej tkanki miękkiej powinno być odroczone do czasu udokumentowanego wyzdrowienia.

W kluczowym badaniu produktu leczniczego MACI wyłączano pacjentów, u których w wywiadzie medycznym stwierdzono chorobę zwyrodnieniową stawów (stopnia 3 lub 4 w skali Kellgrena-Lawrence'a) w kolanie docelowym lub współistniejącą chorobę zapalną.

W celu stworzenia korzystnego środowiska dla gojenia, przed lub równoległe z implantacją MACI konieczne jest zaopatrzenie współistniejących stanów patologicznych. Należą do nich:

- Patologia łąkotki: niestabilna lub naderwana łąkotka wymagająca odbudowy, wymiany lub częściowego wycięcia łąkotki. Produkt leczniczy MACI nie jest zalecany u pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia łąkotki, chyba że defekt łąkotki można zaopatrzyć za pomocą stopniowego lub równoległego przeszczepu łąkotki.
- Niestabilność więzadła krzyżowego: w stawie nie powinno występować nadmierne rozluźnienie. Więzadła krzyżowe przednie i tylne powinny być stabilne lub przejść rekonstrukcję w celu zmniejszenia sił ścinających i obciążenia obrotowego stawu.
- Nieprawidłowe ustawienie: staw piszczelowo-strzałkowy powinien być właściwie ustawiony. Nieprawidłowe, szpotawe lub koślawe obciążenie stawu piszczelowo-strzałkowego może stanowić zagrożenie dla produktu leczniczego i należy je zaopatrzyć za pomocą osteotomii korekcyjnej lub podobnego zabiegu. W czasie leczenia wad bloczkowych i rzepkowych konieczne jest skorygowanie nieprawidłowego toru ruchu rzepki przed lub równoległe z implantacją produktu MACI.

Pozabiegowy krwiak śródstawowy występuje głównie u pacjentów z predyspozycją do krwotoku lub w przypadku słabej chirurgicznej kontroli krwawienia. Przed zabiegiem należy ocenić hemostazę pacjenta. Należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących stosowania profilaktyki antybiotykowej przy zabiegach ortopedycznych.

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się stosowania produktu leczniczego MACI w stawach innych niż kolanowe.

Produkt leczniczy MACI jest wysyłany po wykonaniu zwalidowanego szybkiego testu badania jałowości w celu stwierdzenia braku wzrostu bakterii. Ostateczne wyniki testu jałowości nie są dostępne w momencie wysyłki. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku jałowości z lekarzem prowadzącym zostanie nawiązany kontakt w celu omówienia anulowania implantacji lub planu działania na podstawie specyficznych dla pacjenta okoliczności i oceny ryzyka.

Rehabilitacja

Zaleca się możliwie najszybsze rozpoczęcie kontrolowanej fizjoterapii, w tym z wczesnym uruchomieniem, ćwiczeniami zakresu ruchu i częściowym obciążaniem w celu pobudzenia dojrzewania przeszczepu i zmniejszenia ryzyka pooperacyjnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i sztywnienia stawu. Po implantacji pacjent powinien prowadzić właściwie kontrolowany, fazowy program rehabilitacji zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego w oparciu o Podręcznik rehabilitacji MACI. Rehabilitacja powinna obejmować określoną lub stopniową aktywność fizyczną w celu zminimalizowania ryzyka zwłóknienia stawu oraz stopniowane częściowe obciążanie. Powrót do aktywności sportowych powinien być ustalany indywidualnie w porozumieniu z fachowym personelem medycznym.

Przypadki, w których nie można dostarczyć produktu leczniczego MACI

W niektórych przypadkach możliwe jest wystąpienie sytuacji, w której macierzyste chondrocyty pacjenta nie ulegają namnożeniu lub kryteria do zwolnienia produktu leczniczego (patrz punkt 6.6) nie są spełnione ze względu na niską jakość biopsji, indywidualne cechy pacjenta lub wady produkcyjne. W związku z tym możliwa jest sytuacja, w której dostarczenie produktu leczniczego MACI nie będzie możliwe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wolno stosować fibrynowych środków uszczelniających zawierających formaldehyd z produktem leczniczym MACI, ponieważ formaldehyd wykazuje właściwości cytotoksyczne w stosunku do chondrocytów.

Jakkolwiek do łagodzenia bólu pooperacyjnego zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwbólowych, nie zaleca się dostawowego podawania środków przeciwbólowych, ponieważ badania wykazały, że kontakt z nimi wywiera działanie niepożądane na chrząstkę stawową i chondrocyty.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży. Ze względu na charakter oraz planowane przeznaczenie kliniczne produktu leczniczego, nie uznaje się za istotne prowadzenie konwencjonalnych badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój. Ze względu na miejscowe zastosowanie produktu leczniczego, nie oczekuje się, by działania niepożądane produktu leczniczego MACI wywierały szkodliwy wpływ na ciążę. Jednak, ponieważ implantacja MACI będzie wykonywana z użyciem inwazyjnych technik chirurgicznych, implantacja podczas ciąży nie jest zalecana.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MACI podczas karmienia piersią. Ze względu na miejscowe użycie produktu, nie oczekuje się, by działania niepożądane produktu leczniczego MACI wywierały szkodliwy wpływ na karmione niemowlę. Jednak, ponieważ produkt leczniczy MACI będzie implantowany z użyciem inwazyjnych technik chirurgicznych, konieczne jest podjęcie decyzji o możliwym przerwaniu karmienia, biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla kobiety oraz ryzyko dla niemowlęcia.

Płodność

Nie ma danych dotyczących potencjalnego wpływu produktu leczniczego MACI na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na chirurgiczny charakter zabiegu, implantacja MACI wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W okresie rehabilitacji następującym po implantacji MACI pacjenci powinni zwrócić się o poradę do lekarza prowadzącego i przestrzegać jego zaleceń.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W oparciu o dane zebrane od ponad 6 000 pacjentów, którym do kolana implantowano MACI, powikłania mogą dotyczyć zabiegu artrotomii, ogólnych powikłań związanych z zabiegiem chirurgicznym, innych patologii kolana (patologii więzadeł lub łąkotki) lub konieczności wykonania biopsji. Powikłania związane z operacją kolana zazwyczaj mogą także obejmować zakrzepicę żył głębokich oraz zator płucny. Inne powikłania zidentyfikowano jako związane przyczynowo z zastosowaniem MACI. Następujące istotne czynniki ryzyka zidentyfikowano jako powiązane z zastosowaniem produktu leczniczego MACI lub powikłaniami okołozabiegowymi:

Związane z zastosowaniem MACI:

- objawowy przerost przeszczepu
- rozwarstwienie przeszczepu (całkowite lub częściowe, mogące prowadzić do wolnych ciał w stawie lub niepowodzenia przeszczepu)

Powikłania okołozabiegowe związane z interwencją chirurgiczną w kolanie:

- krwiak śródstawowy
- zwłóknienie stawu
- stan zapalny w miejscu zabiegu
- infekcja w miejscu zabiegu
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane zostały podzielone na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zostały zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		infekcyjne zapalenie stawów, zakażenie rany, zakażenie miejscowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		zwłóknienie stawu, zapalenie błony maziowej, zapalenie ścięgna, krwiak śródstawowy, ból stawów, wysięk w stawie, obrzęk stawu, sztywność stawu, obrzęk kości, zmniejszenie zakresu ruchu stawu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		stan zapalny, hipertermia, gorączka, obrzęk w miejscu implantacji
Badania diagnostyczne		podwyższone stężenie białka C-reaktywnego
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	rozwarstwienie przeszczepu, powikłania związane z przeszczepem, przerost przeszczepu	utrata przeszczepu, uraz chrząstki

Opis wybranych działań niepożądanych

Rozwarstwienie przeszczepu:

Rozwarstwienie przeszczepu oznacza częściowe lub całkowite obluzowanie przeszczepu od warstwy podchrzęstnej kości oraz od otaczającej chrząstki. Całkowite rozwarstwienie przeszczepu stanowi poważne powikłanie i może skutkować unieruchomieniem, bólem oraz obrzękiem po ostrym zniekształceniu kolana u pacjenta.

Czynniki ryzyka rozwarstwienia przeszczepu mogą obejmować między innymi niewłaściwy dobór pacjentów, nieprzestrzeganie zalecanej techniki chirurgicznej, brak zaopatrzenia współistniejących stanów patologicznych, nieprzestrzeganie protokołu rehabilitacji lub pooperacyjne uszkodzenie kolana.

Przerost przeszczepu:

Objawowy przerost przeszczepu jest powikłaniem, które może wystąpić w związku ze stosowaniem produktu leczniczego MACI.

Do objawów mogą należeć ocieranie lub ból. Brak znanych grup ryzyka lub swoistych czynników ryzyka przerostu przeszczepu u pacjentów leczonych produktem leczniczym MACI. Pacjenci mogą wymagać oczyszczenia przerośniętej tkanki poprzez artroskopię.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX02

Nie prowadzono badań klinicznych w zakresie farmakologii produktu leczniczego MACI. Bieżące dane kliniczne i niekliniczne sugerują, że podanie autologicznych chondrocytów na błonie kolagenowej pobudza proliferację i ponowne różnicowanie posianych komórek i może prowadzić do odbudowy tkanki typu chrząstki szklistej.

Produkt leczniczy MACI badano w równoległym, randomizowanym badaniu otwartym u 144 pacjentów z ogniskowymi ubytkami chrząstki kolana o powierzchni 3-20 cm² (mediana 4 cm²), zaklasyfikowanymi jako stopnia III lub IV w skali Outerbridge'a. Siedemdziesięciu dwóch pacjentów otrzymało produkt MACI, a 72 leczono metodą mikrozłamań. Mediana wieku pacjentów wynosiła 34 do 35 lat (zakres wieku

to: 18 do 54 lat) oraz średni wskaźnik masy ciała wynosił 26. Większość pacjentów przeszło wcześniej przynajmniej jedną operację ortopedyczną kolana. Metoda MACI wykazała wyższość w porównaniu z metodą mikroślamań w zakresie łagodzenia bólu i poprawy funkcjonowania według skali KOOS (ang. *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*). Patrz poniżej, wskaźniki odpowiedzi w Tabeli 1.

U czterech pacjentów w grupie leczonej metodą mikroślamań leczenie zakończyło się niepowodzeniem w porównaniu z jednym pacjentem w grupie leczonej metodą MACI. Nie zaobserwowano znaczących różnic w markerach strukturalnych odbudowy chrząstki pomiędzy obydwojema metodami leczenia, ocenianych ogólną klasyfikacją histologiczną ICRS II (ang. *International Cartilage Repair Society II*) na próbkach z biopsji oraz klasyfikacją niedoboru wypełnienia metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI).

Tabela 1: Wskaźnik odpowiedzi KOOS*: Pełny zestaw analizy

n (%)	Metoda MACI N=72	Metoda mikroślamań N=72	wartość p
Wizyta 10 (Tydzień 104), podział z uwzględnieniem ośrodka			
Odpowiedź	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Brak odpowiedzi	9 (12,50)	20 (27,78)	
Brak danych	0	3 (4,17)	
Wizyta 10 (Tydzień 104), bez podziałów			
Odpowiedź	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Brak odpowiedzi	7 (9,72)	18 (25,00)	
Brak danych	3 (4,17)	6 (8,33)	

* Wskaźnik odpowiedzi KOOS: Odpowiedź definiowana jest jako poprawa wyniku w skali KOOS z wartości wyjściowej o co najmniej 10 punktów w skali do 100.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego MACI u dzieci i młodzieży od momentu zamknięcia płytki wzrostu nasady kości udowej do wieku poniżej 18 lat. Patrz punkt 4.2, aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie prowadzono typowych badań farmakokinetyki (ADME) produktu leczniczego MACI. Działanie farmakokinetyczne produktu MACI jest związane z resorpcją błony kolagenowej, czyli proteolitycznym procesem, który zachodzi w komórkach w pobliżu ubytku. Błona ulega wchłonięciu w ciągu miesięcy po implantacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z implantacji MACI u królików i koni nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane niekliniczne, wynikające z badań *in vitro* wykazały, że błona kolagenowa nie ma właściwości cytotoksycznych, mutagennych, jest niereaktywna (implantacja krótko- i długoterminowa), nie uczuła, stanowi nieistotny czynnik drażniący i nie jest toksyczna (toksyczność ostra układowa).

Badanie na królikach wykazało, że po 3 miesiącach od implantacji w pobliżu ubytku obecna była minimalna liczba komórek stanu zapalnego o zmiennej chondrogenzie. W przypadku badania na koniach po 3 miesiącach zaobserwowano objawy słabego stanu zapalnego, charakteryzującego się nieznacznym podwyższeniem objętości płynu maziowego oraz łagodnym nagromadzeniem komórek układu limfatycznego w błonie maziowej. Po 6 miesiącach objawy te ustąpiły, prowadząc do prawidłowego wyglądu błony maziowej. Nie zaobserwowano objawów ogólnej reakcji zapalnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Podłoże DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium: wapnia chlorek bezwodny, żelaza azotan dziewięciowodny, potasu chlorek, magnezu siarczan bezwodny, sodu chlorek, sodu wodorowęglan, potasu fosforan jednozasadowy jednowodny, D-glukoza, L-argininy chlorowodorek, L-cystyny dichlorowodorek, L-glutamina, glicyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-izoleucyna, L-leucyna, L-lizyny chlorowodorek, L-metionina, L-feniloalanina, L-seryna, L-treonina, L-tryptofan, disodu L-tyrozyna dwuwodna, L-walina, wapnia D-pantotenian, choliny chlorek, kwas foliowy, i-inozytol, niacynamid, ryboflawina, tiaminy chlorowodorek, pirydoksyny chlorowodorek) z solą sodową kwasu 4-(2-hydroksyetylo)piperazyno-1-etanosulfonowego (HEPES), z dostosowaniem pH za pomocą HCl lub NaOH i osmolalności za pomocą NaCl.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

6 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy MACI do czasu użycia należy przechowywać w pudełku kartonowym. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Opakowanie wysyłkowe należy przechowywać w temperaturze poniżej 37°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt służący do używania, podawania lub implantacji

Produkt leczniczy MACI jest dostarczany w specjalnie zaprojektowanych, jałowych, uszczelnionych, przezroczystych szalkach polistyrenowych.

Każda szalka zawiera 1 matrycę do implantacji utrzymywaną w miejscu przez zielony pierścień poliwęglanowy w kształcie litery „x” oraz jest zamknięta zieloną pokrywką poliwęglanową na czas wysyłki.

Każda szalka jest szczelnie zamknięta w naświetlonym promieniami gamma przezroczystym plastikowym worku.

Produkt leczniczy MACI jest dostarczany w jednej lub dwóch szalkach, umieszczonych do transportu w worku (opakowaniu zewnętrznym) pod ciśnieniem 95 kPa wraz z materiałem chłonnym.

Opakowanie to jest otoczone i izolowane pakietami żelowymi oraz zamknięte w kartonowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas pierwszego zabiegu z dotkniętego chorobą stawu, metodą artroskopową lub artrotomii, zostanie pobrana próbka zdrowej tkanki chrzęstnej (biopsja).

Próbka z biopsji zostanie wysłana do ośrodka odpowiadającego za przetwarzanie komórek. W odpowiedzialnym za przetwarzanie komórek ośrodku, komórki chrząstki są namnażane w hodowli w warunkach aseptycznych w celu zwiększenia liczby komórek, a następnie umieszczone na jałowej, oznaczonej symbolem CE błonie z wieprzowego kolagenu typu I/III, tworząc produkt leczniczy MACI. Produkt MACI zostanie zatwierdzony do wysłania po uzyskaniu pozytywnych wyników oznaczeń, oceniających żywotność, tożsamość i siłę chondrocytów, minimalną liczbę komórek, obecność endotoksyn, jałowość przed zatwierdzeniem do wysłania oraz obecność mykoplazmy.

Produkt leczniczy MACI zostanie wysłany do ośrodka prowadzącego leczenie. Tam produkt MACI zostanie w drugim zabiegu implantowany w miejsce ubytku chrząstki dotkniętego chorobą stawu. Produkt leczniczy MACI zostanie zabezpieczony na miejscu za pomocą fibrynowego środka uszczelniającego.

Czas, jaki upłynie między biopsją a implantacją MACI może być różny, w zależności od czynników logistycznych, a także jakości i liczby komórek uzyskanych z biopsji. Czas minimalny wynosi 6 tygodni, jednak komórki można także poddać krioprezerwacji i przechowywać przez okres do 24 miesięcy, do momentu ustalenia daty zabiegu chirurgicznego.

Chirurg ustali datę implantacji MACI w porozumieniu z podmiotem odpowiedzialnym lub jego miejscowym przedstawicielem. W rzadkich przypadkach podmiot odpowiedzialny może nie być w stanie wytworzyć implantu MACI z dostępnych komórek. W takim przypadku chirurg doradzi pacjentowi najlepszy sposób postępowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć jako odpady chirurgiczne zgodnie z lokalnymi przepisami.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Podręcznikiem technik chirurgicznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhaga K
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/847/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zarezerwowany do stosowania w specjalistycznych dziedzinach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

• **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny potwierdzi zawartość i dostarczenie programu edukacyjnego u właściwego organu krajowego przed wprowadzeniem do obrotu MACI w danym kraju członkowskim. Podmiot odpowiedzialny zapewni, że wszyscy chirurdzy i pozostały personel medyczny obchodzący się z MACI i podający MACI lub jego składniki, jak również osoby biorące udział w obserwacji pacjentów leczonych za pomocą MACI w zakładzie opieki zdrowotnej, otrzymają zestaw edukacyjny przed rozpoczęciem dystrybucji produktu w danym zakładzie opieki zdrowotnej.

Podmiot odpowiedzialny zapewni śledzenie pochodzenia każdego implantu za pomocą niepowtarzalnych numerów identyfikacyjnych przypisanych do każdej biopsji (numer identyfikacyjny biopsji), błony i produktu końcowego MACI (numer identyfikacyjny podmiotu odpowiedzialnego), zgodnie z opisem w planie zarządzania ryzykiem.

Zestaw edukacyjny dla personelu medycznego powinien zawierać następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego.
- Materiały edukacyjne dotyczące procedury chirurgicznej.
- Materiały edukacyjne dotyczące właściwego sposobu obserwacji.

Materiały edukacyjne dla chirurgów i pozostałego personelu medycznego, uczestniczącego w leczeniu chirurgicznym pacjentów otrzymujących MACI, powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- Wytyczne dotyczące doboru pacjentów odpowiednich do leczenia MACI oraz informację o znaczeniu stosowania MACI tylko w zatwierdzonych wskazaniach.
- Ważne, aby objaśnić pacjentom:
 - Zagrożenia związane z procedurami chirurgicznymi i MACI.
 - Konieczność prowadzenia obserwacji klinicznej.
 - Potrzebę rehabilitacji po zabiegu odbudowy chrząstki stawowej.
- Potrzebę wykonania badań przesiewowych dawców za pomocą kwestionariuszy dla pacjenta i badań laboratoryjnych wykrywających zapalenie wątroby typu C i zapalenie wątroby typu B, HIV oraz kiłę.
- Szczegółowe informacje dotyczące zamawiania biopsji, przechowywania i obchodzenia się z bioptatami.
- Informację, że MACI jest produktem pochodzenia autologicznego i powinien być podawany jedynie pacjentowi, u którego wykonano biopsję. Szczegółowe informacje dotyczące odbioru, przechowywania i obchodzenia się z MACI i jego preparatami do implantacji, włącznie z powtórным sprawdzeniem danych pacjenta, numeru identyfikacyjnego biopsji i numerów identyfikacyjnych produktu MACI.

- Szczegółowe informacje dotyczące procedury implantacji.
- Szczegółowe informacje dotyczące utylizacji resztek implantu MACI i nieużytych implantów MACI.
- Szczegółowe informacje dotyczące rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych, znanych lub możliwych zagrożeń związanych z produktem.
- Szczegółowe informacje dotyczące obserwacji klinicznej.

Materiały szkoleniowe dla fachowego personelu medycznego, uczestniczącego w obserwacji pacjentów leczonych za pomocą MACI, powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- Dotyczące konieczności rehabilitacji po zabiegu odbudowy chrząstki stawowej.
 - Szczegółowe informacje dotyczące rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych, znanych lub możliwych zagrożeń związanych z produktem.
 - Szczegółowe informacje dotyczące programu rehabilitacji.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE, WOREK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MACI 500 000 - 1 000 000 komórek/cm² matryca do implantacji
Matryca z naniesionymi, namnożonymi w hodowli, oznakowanymi chondrocytami autologicznymi.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Chondrocyty autologiczne na błonie z kolagenu typu I/III o powierzchni 14,5 cm², o gęstości 500 000 do 1 000 000 komórek na cm²

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki to:
Podłoże DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) z solą sodową kwasu
4-(2-hydroksyetylo)piperazyno-1-etanosulfonowego (HEPES)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Matryca do implantacji.
1 lub 2 matryce do implantacji.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do implantacji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać w temperaturze poniżej 37°C w pudełku kartonowym do czasu użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie rozlane materiały lub resztki produktu leczniczego należy usunąć jako odpady chirurgiczne w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhaga K
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/847/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii (Lot): {numer serii}
Biopsja: {numer biopsji}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SZALKKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

MACI 500 000 - 1 000 000 komórek/cm² matryca do implantacji

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot: {numer serii}

Pacjent: (nazwisko – data urodzenia {DD.Mmm.RRRR})

Biopsja: {numer biopsji}

Matryca: 1/1

Matryca: 1/2

Matryca: 2/2

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 matryca do implantacji

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
MACI 500 000 do 1 000 000 komórek/cm² do implantacji

Matryca z naniesionymi, namnożonymi w hodowli, oznakowanymi chondrocytami autologicznymi

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, chirurga lub fizjoterapeuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, chirurgowi lub fizjoterapeucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek MACI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MACI
3. Jak stosować lek MACI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MACI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek MACI i w jakim celu się go stosuje

Lek MACI jest stosowany u dorosłych pacjentów w celu odbudowy ubytków chrząstki w stawie kolanowym. Chrząstka to tkanka występująca w każdym stawie ciała, chroniąca zakończenia kości i ułatwiająca płynne działanie stawów.

MACI to implant składający się z wieprzowej (pochodzącej od świń) błony kolagenowej, która zawiera własne komórki chrząstki pacjenta (nazywane chondrocytami autologicznymi) i którą implantuje się do kolana. Termin „autologiczne” oznacza, że używa się własnych komórek pacjenta, które zostały pobrane z kolana pacjenta (poprzez biopsję) i były hodowane poza ciałem pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MACI

Kiedy NIE stosować leku MACI:

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników leku MACI (wymienionych w punkcie 6), produkty wieprzowe (pochodzące od świń), surowicę bydlęcą (białko pochodzącej od krów) lub gentamycynę (antybiotyk)
- jeśli u pacjenta występuje ciężka postać choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego (choroba stawów z towarzyszącym bólem i puchnięciem)
- jeśli u pacjenta obecnie występuje zapalenie stawów lub choroba zapalna stawu kolanowego
- u pacjenta występują niewyrównane zaburzenia krzepnięcia

- u pacjenta z nie w pełni zamkniętą płytką wzrostu kolana.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Implant MACI został wytworzony specjalnie dla danego pacjenta i nie może być zastosowany u żadnego innego pacjenta.

Lek MACI należy zaimplantować do względnie zdrowego stawu. Oznacza to, że przed implantacją lub podczas implantacji MACI należy skorygować inne nieprawidłowości w stawie.

W przypadku nagłego wystąpienia lub występowania w niedawnej przeszłości **infekcji kości lub stawów** leczenie MACI należy opóźnić do czasu, aż lekarz stwierdzi wyleczenie tego stanu.

Należy poinformować lekarza lub chirurga o skłonności do krwawień lub słabej kontroli krwawienia występującej po zabiegach chirurgicznych.

Pacjentowi mogą również zostać zlecone antybiotyki lub leki przeciwbólowe, które pomogą w złagodzeniu niektórych działań niepożądanych.

Ważne jest, aby dokładnie przestrzegać planu rehabilitacji zaleconego przez lekarza prowadzącego. Należy omówić z lekarzem lub fizjoterapeutą, kiedy pacjent powinien ponownie podjąć określoną aktywność fizyczną.

Chirurg udzieli dodatkowych informacji dotyczących postępowania w konkretnym przypadku.

Inne sytuacje, w których nie można zastosować leku MACI

Nawet jeśli chirurg pobrał małą próbkę komórek chrząstki (biopsja) konieczną do wytworzenia implantu MACI, **może okazać się, że pacjent nie będzie się kwalifikował do leczenia lekiem MACI.** Może to wystąpić w przypadku, gdy:

- próbka z biopsji nie jest wystarczającej jakości do wykonania leku MACI dla pacjenta
- komórek nie można hodować w laboratorium
- namnożone komórki nie spełniają wszystkich wymogów jakości.

W takich sytuacjach chirurg zostanie poinformowany i może wybrać alternatywną metodę leczenia dla pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane stosowanie leku MACI u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z ogólną degeneracją chrząstki lub chorobą zwyrodnieniową stawów (choroba stawów z towarzyszącym bólem i obrzękiem).

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku MACI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane.

Lek MACI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, chirurgowi lub fizjoterapeucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym tych, które wydawane są bez recepty.

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub chirurga w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leków przeciwbólowych, które można bezpiecznie stosować.
Nie zaleca się podawania leków przeciwbólowych do stawu.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania leku MACI podczas ciąży lub karmienia piersią.
Nie zaleca się stosowania leku MACI u kobiet w ciąży.
Należy poinformować lekarza prowadzącego lub chirurga o ciąży lub podejrzeniu ciąży.
Należy poinformować lekarza prowadzącego lub chirurga o karmieniu piersią. W zależności od sytuacji, lekarz prowadzący lub chirurg udzieli wskazówek czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zabieg chirurgiczny w znacznym stopniu wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn mogą być ograniczone w okresie rehabilitacji i należy w tym okresie ściśle przestrzegać zaleceń lekarza prowadzącego, chirurga lub fizjoterapeuty.

3. Jak stosować lek MACI

Lek MACI musi być implantowany przez chirurga odpowiednio przeszkolonego w wykonywaniu takich zabiegów chirurgicznych.

Wykwalifikowana osoba pobierze od pacjenta małą ilość krwi (4 ml) w celu wykonania badań.

W trakcie leczenia pacjent zostanie poddany **dwóm zabiegom chirurgicznym**:

1. Podczas pierwszego zabiegu ze stawu metodą **artroskopową** lub **artrotomii** od pacjenta zostanie pobrana próbka zdrowych komórek chrząstki (biopsja). Chirurg wyjaśni, czym są zabiegi artroskopii i artrotomii.

Próbka biopsji zostanie wysłana do ośrodka odpowiadającego za przetwarzanie komórek. W odpowiedzialnym za przetwarzanie komórek ośrodku komórki chrząstki będą wzrastały w hodowli w warunkach aseptycznych (wolnych od zarazków), w celu zwiększenia liczby komórek, a następnie umieszczone na jałowej błonie z kolagenu, tworząc lek MACI.

2. Gotowy implant MACI zostanie wysłany z powrotem do chirurga. Następnie podczas drugiego zabiegu MACI zostanie zaimplantowany w miejsce ubytku chrząstki uszkodzonego stawu pacjenta. Lek MACI zostanie zabezpieczony na miejscu za pomocą **fibrynowych środków uszczelniających**. Fibrynowy środek uszczelniający to specjalny rodzaj kleju produkowany z ludzkich białek krzepnięcia krwi.

Czas, jaki upłynie między biopsją a implantacją leku MACI, będzie zależny od daty wykonania zabiegu, a także jakości i liczby komórek uzyskanych z biopsji. Średnio czas ten wyniesie 6 tygodni, jednak komórki mogą także zostać zamrożone i przechowywane przez czas do 2 lat, do momentu ustalenia przez pacjenta i chirurga daty zabiegu chirurgicznego. Chirurg wyznaczy datę przeprowadzenia zabiegu implantacji.

W rzadkich przypadkach ośrodek odpowiadający za przetwarzanie komórek może nie być w stanie wyprodukować leku MACI z komórek pacjenta. W takim przypadku chirurg doradzi pacjentowi najlepszy sposób postępowania.

Lekarz prowadzący omówi z pacjentem specjalny plan rehabilitacji, który będzie obowiązywał po wykonaniu zabiegu.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek MACI może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wkrótce po implantacji MACI u pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane. Objawy te będą z czasem stopniowo ustępować.

Lekarz może zlecić inne leki w celu ograniczenia działań niepożądanych (patrz punkt 2, „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Mogą wystąpić powikłania zarówno związane z lekiem MACI, jak i procedurą chirurgiczną. Powikłania związane z operacją kolana zazwyczaj mogą obejmować zakrzepicę żył głębokich (krzepnięcie krwi w żyłach głębokich) oraz zator płucny (krzepnięcie krwi w płucach spowodowane zablokowaniem tętnicy płucnej). **W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek wymienionych poniżej objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza**, ponieważ mogą to być objawy zakrzepów:

- utrudnione oddychanie, ból w klatce piersiowej i uczucie kołatania serca
- obrzęk nóg, ból nóg i zaczerwienienie

Ryzyko związane z implantacją leku MACI:

Następujące **niezbyt częste** działania niepożądane mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100:

- nadmierny rozrost chrząstki
- przeszczep może ulec całkowitemu lub częściowemu oderwaniu od ubytku w stawie; skorygowanie tego stanu może wymagać kolejnego zabiegu chirurgicznego

Ryzyko związane z zabiegiem artrotomii, artroskopii lub implantacją MACI

Wszystkie zabiegi chirurgiczne wiążą się z pewnym ryzykiem. Chirurg wyjaśni ryzyko związane z zabiegiem.

Następujące **rzadkie** działania niepożądane mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1 000:

- zakażenie
- stan zapalny
- bóle pozabiegowe
- krwawienie w stawie
- sztywność i (lub) drętwienie stawu
- obrzęk stawu
- gorączka

Chirurg lub anestezjolog wyjaśnią pacjentowi ryzyko związane z zabiegiem oraz wszystkie dodatkowe czynniki ryzyka dotyczące pacjenta w związku z przebytymi chorobami oraz aktualnym stanem zdrowia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, chirurgowi lub fizjoterapeucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek MACI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku MACI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym i szalce po: EXP.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać w temperaturze poniżej 37°C w pudełku kartonowym do czasu użycia.

Lek MACI powinien zostać wykorzystany w ciągu 6 dni od daty zwolnienia serii.

Wszelkie rozlane materiały lub resztki leku należy usunąć jako odpady chirurgiczne zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ponieważ produkt zostanie użyty podczas operacji kolana, personel szpitalny jest odpowiedzialny za prawidłowe przechowywanie produktu zarówno przed, jak i podczas jego stosowania, a także za jego prawidłowe usunięcie.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek MACI

Substancją czynną leku MACI są żywotne, autologiczne komórki chrząstki na błonie z kolagenu typu I/III o powierzchni 14,5 cm², o gęstości 0,5 do 1 miliona komórek na cm².

Pozostały składnik to podłoże DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) z solą sodową kwasu 4-(2-hydroksyetylo)piperazyno-1-etanosulfonowego (HEPES).

Jak wygląda lek MACI i co zawiera opakowanie

Implant jest nieprzejrystą, białawą błoną, dostarczaną w szalce w 18 ml bezbarwnego roztworu.

Podmiot odpowiedzialny

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Kopenhaga K, Dania

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podczas pierwszego zabiegu z uszkodzonego stawu, metodą artroskopową lub artrotomii, zostanie pobrana próbka zdrowych komórek chrząstki (biopsja).

Próbka z biopsji zostanie wysłana do ośrodka odpowiadającego za przetwarzanie komórek. W odpowiedzialnym za przetwarzanie komórek ośrodku, komórki chrząstki będą namnażane w hodowli w warunkach jałowych w celu zwiększenia liczby komórek, a następnie umieszczane na jałowej błonie z kolagenu, tworząc produkt leczniczy MACI.

Produkt leczniczy MACI zostanie wysłany z powrotem do chirurga. Następnie produkt MACI zostanie podczas drugiego zabiegu zaimplantowany w miejsce ubytku chrząstki uszkodzonego stawu. Implant MACI zostanie zabezpieczony na miejscu za pomocą fibrynowego środka uszczelniającego.

Czas, jaki upłynie między biopsją a implantacją MACI może być różny, w zależności od czynników logistycznych, a także jakości i liczby komórek uzyskanych z biopsji. Średnio czas ten wyniesie 6 tygodni, jednak komórki można także poddać krioprezerwacji i przechowywać przez okres do 2 lat, do momentu ustalenia przez pacjenta i chirurga daty zabiegu chirurgicznego.

Chirurg ustali datę implantacji MACI w porozumieniu z podmiotem odpowiedzialnym lub jego miejscowym przedstawicielem. W rzadkich przypadkach podmiot odpowiedzialny może nie być w stanie wyprodukować implantu MACI z dostępnych komórek. W takim przypadku chirurg doradzi pacjentowi najlepszy sposób postępowania.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Podręcznikiem technik chirurgicznych.