

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

MACI 500 000 až 1 000 000 buniek/cm² implantačná matrica

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý implantát obsahuje charakterizované autológne kultivované chondrocyty nasadené na matrici.

2.1 Všeobecný opis

Charakterizované živé autológne chondrocyty, expandované *ex vivo* exprimujúce špecifické markerové gény chondrocytov, zasadené do membrány typu I/III s označením CE derivovanej z porcinného (prasacieho) kolagénu.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každá implantačná matrica sa skladá z charakterizovaných autológnych chondrocytov na 14,5 cm² kolagénovej membrány typu I/III s hustotou 500 000 až 1 000 000 buniek na cm², ktorú chirurg upraví podľa veľkosti a tvaru defektu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Implantačná matrica.

Implantát je nepriehľadná, takmer biela membrána s nasadenými chondrocytmi, dodávaná v 18 ml bezfarebného roztoku v nádobe.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MACI je indikovaný na nápravu symptomatických, hlbokých defektov chrupavky kolena (stupeň III a IV modifikovanej Outerbridgovej stupnice) vo veľkosti 3-20 cm² u dospelých pacientov so zrelým skeletom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

MACI je určený výlučne na autológne použitie.

MACI musí podávať chirurg špeciálne vyškolený a kvalifikovaný na používanie MACI.

Dávkovanie

Množstvo implantovaného MACI závisí od veľkosti (povrch v cm²) defektu chrupavky. Ošetrojúci chirurg upraví implantačnú maticu podľa veľkosti a tvaru defektu tak, aby sa zabezpečilo kompletne pokrytie poškodenej oblasti a implantuje ju stranou s nasadenými bunkami nadol. Podaná dávka zodpovedá 500 000 až 1 000 000 autológnych buniek/cm² implantačnej matrice.

Osobitné populácie

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Použitie MACI v tejto vekovej skupine sa neskúmalo. Použitie MACI u starších pacientov s generalizovanou degeneráciou chrupavky alebo osteoartritídou sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť MACI u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na implantáciu.

Poškodené lôžko sa má vyčistiť iba do subchondrálnej kosti a nie cez ňu. Je potrebné sa vyhnúť krvácaniu zo subchondrálnej kosti, a ak k nemu dôjde, musí sa zastaviť. Vhodným hemostatickým prostriedkom je epinefrín alebo fibrínové tkanivové lepidlo (pozri časť 4.5) šetrne aplikované na miesto krvácania.

Implantácia MACI sa vykonáva pomocou sterilnej chirurgickej metódy a vyžaduje si prípravu poškodeného lôžka a aplikáciu fibrínového tkanivového lepidla na bázu a okraje defektu, aby bol implantát pevne nasadený. Podľa uváženia chirurga sa môže pre lepšie zaistenie implantátu použiť niekoľko prerušovaných vstrebateľných stehov.

Po implantácii má nasledovať vhodný rehabilitačný program (pozri časť 4.4).

Informácie o príprave a zaobchádzaní s MACI sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo porcinné (prasacie) produkty alebo akékoľvek iné reziduálne zložky prenesené z výroby MACI, vrátane hovädzieho séra a na gentamycín.
- Závažná osteoartritída kolena.
- Zápalová artritída, zápalové ochorenie kĺbov alebo nekorigované vrodené poruchy krvnej zrážanlivosti.
- Pacienti s epifyzárnou rastovou platničkou femuru, ktorá nie je úplne uzavretá.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

MACI je autológny implantát a musí sa implantovať iba pacientovi, pre ktorého bol vyrobený. Implantácia MACI sa má vykonať počas artrotómie v sterilných podmienkach. So zavedením MACI do kolena artroskopiou sú len obmedzené skúsenosti, avšak artroskopické techniky sa na implantáciu MACI môžu použiť podľa uváženia ošetrojúceho lekára.

Opatrenia pri používaní

Pacienti s lokálnymi zápalmi alebo aktívnou infekciou kostí, kĺbov a okolitého mäkkého tkaniva musia vyčkať až do preukázaného zotavenia.

V pilotnej štúdii s MACI boli vylúčení pacienti s anamnézou osteoartritídy (Kellgrenov Lawrencov stupeň 3 alebo 4) v cieľovom kolene alebo súbežným zápalovým ochorením.

Pred implantáciou MACI alebo počas nej musia byť liečené sprievodné patologické stavy, aby sa vytvorilo priaznivé prostredia na hojenie. Patria sem tieto:

- Patologický stav menisku: nestabilný alebo natrhnutý meniskus, ktorý si vyžaduje reparáciu, výmenu alebo čiastočnú meniskektómiu. MACI sa neodporúča používať u pacientov s úplnou meniskektómiou, ak sa odstránený meniskus nedá nahradiť postupnou alebo súbežnou implantáciou štepu menisku.
- Nestabilita krížového ligamentu: kĺb nemá byť príliš uvoľnený. Oba krížové ligamenty, predný a zadný, majú byť stabilné alebo po rekonštrukcii na zníženie trecích síl a rotačných tlakov na kĺb.
- Zlé zarovnanie: tibiofemorálny kĺb má byť správne zarovnaný. Abnormálny varózny alebo valgózny tlak na tibiofemorálny kĺb môže ohrozovať implantát a musí sa ošetriť korektívnou osteotómiou alebo podobnou procedúrou. Pri liečbe trochleárných a patelárných defektov je potrebné ošetriť abnormálny pohyb pately pred implantáciou alebo počas implantácie MACI.

Pooperačná hemartróza sa vyskytuje hlavne u pacientov s predispozíciou na krvácanie alebo pri zlej kontrole pooperačného krvácania. Pred operáciou sa musia vyšetriť hemostatické funkcie pacienta. V súlade s národnými odporúčaniami je potrebné podať tromboprofylaxiu.

Pri ortopedickej operácii sa majú dodržiavať národné odporúčania pre používanie antibiotickej profylaxie.

Kvôli limitovaným skúsenostiam sa neodporúča používanie MACI na iné kĺby ako koleno.

MACI sa dodáva po vykonaní validovanej rýchlej mikrobiologickej analýzy na stanovenie neprítomnosti mikroorganizmov. Konečné výsledky testu sterility nie sú v čase prepravy k dispozícii. Ak sú výsledky pozitívne, bude kontaktovaný ošetrojúci lekár, s ktorým sa dohodne buď zrušenie implantácie alebo ďalší postup podľa okolností špecifických pre pacienta a podľa toho, ako sa vyhodnotí riziko.

Rehabilitácia

Čo najskôr sa odporúča kontrolovaná fyzioterapia vrátane skorej mobilizácie, cvičenia pohybového rozpätia a čiastočného zaťažovania nôh, aby sa podporila maturácia štep a znížilo riziko pooperačnej tromboembolickej udalosti a stuhnutosti kĺbu. Po implantácii musí pacient dodržiavať patrične kontrolovaný, fázovaný rehabilitačný program podľa odporúčaní ošetrojúceho lekára, ktoré sú v Rehabilitačnej príručke MACI. Súčasťou programu má byť špecifická alebo fázovaná fyzická aktivita, aby sa minimalizovala pravdepodobnosť vzniku artrofibrózy a pozvoľné čiastočné zaťažovanie nôh. Návrat k športovým aktivitám treba prispôbiť stavu pacienta a po konzultácii so zdravotníckymi pracovníkmi.

Prípady, v ktorých sa MACI nemôže podávať

V niektorých prípadoch je možné, že zdroj chondrocytov pacienta nie je expandovateľný alebo nie sú splnené kritériá odberu (pozri časť 6.6) v dôsledku slabej kvality biopsie, charakteristiky pacienta, alebo chyby vo výrobe. Preto sa môže stať, že MACI nebude možné dodať.

4.5 Liekové a iné interakcie

S implantátom MACI sa nesmú používať fibrínové tkanivové lepidlá obsahujúce formaldehyd, pretože formaldehyd je pre chondrocyty cytotoxický.

Zatiaľ čo perorálne užívané lieky na bolesť sa na zmiernenie pooperačnej bolesti odporúčajú, intraartikulárne podanie analgetík sa neodporúča, pretože štúdie ukázali pri expozícii nežiaduce účinky na artikulárnu chrupavku a chondrocyty.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dostupné sú iba limitované klinické údaje o expozícii počas gravidity. Konvenčné reprodukčné a vývinové štúdie toxicity sa nepovažujú za relevantné vzhľadom na charakter a plánované klinické použitie produktu. Vzhľadom na lokálny charakter lieku sa neočakávajú nežiaduce reakcie MACI na graviditu. Avšak nakoľko MACI sa bude implantovať pomocou invazívnej chirurgickej metódy, počas gravidity sa neodporúča.

Laktácia

Neexistujú žiadne údaje o používaní MACI počas dojčenia. Vzhľadom na lokálny charakter produktu sa neočakávajú nežiaduce reakcie MACI na dojčené dieťa. Avšak nakoľko MACI sa bude implantovať invazívnou chirurgickou metódou, musí sa prijať rozhodnutie, či pokračovať v dojčení, pričom treba zvážiť prínos liečby pre matku a riziko pre dieťa.

Fertilita

O možných účinkoch liečby s MACI na fertilitu nie sú žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Implantácia MACI má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli chirurgickej povahe základnej procedúry. Počas rehabilitácie, ktorá nasleduje po liečbe MACI, je potrebné, aby sa pacienti obracali na ošetrojúceho lekára a riadili sa jeho pokynmi.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Z údajov získaných pri expozícii liečbe kolena implantáciou MACI u viac ako 6 000 pacientov vyplýva, že môže dôjsť ku komplikáciám súvisiacim s procedúrou artrotómie, k celkovým komplikáciám súvisiacim s chirurgickým zákrokom, inou patológiou kolena (ako je ligamentová alebo menisková patológia), alebo s biopsiou. Ku komplikáciám spojeným s operáciou kolena môže vo všeobecnosti patriť aj hlboká venózna trombóza a pľúcna embólia. Ostatné komplikácie boli identifikované ako kauzálne súvisiace s MACI. Identifikovali sa tieto dôležité riziká súvisiace buď s MACI alebo s perioperačnými komplikáciami:

Súvisiace s MACI:

- symptomatická hypertrofia štetu
- delaminácia štetu (úplná alebo čiastočná, ktorá môže viesť k uvoľneniu teliesok v kĺbe alebo zlyhaniu štetu)

Perioperačné komplikácie súvisiace s chirurgickým zákrokom na kolene:

- Hemartróza
- Artrofibróza
- Lokalizovaný zápal v mieste chirurgického zákroku
- Lokalizovaná infekcia v mieste chirurgického zákroku
- Tromboembolické udalosti

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánových systémov	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy		Infekčná artritída Infekcia rany Lokalizovaná infekcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artrofibróza Synovitída Tendonitída Hemartróza Artralgia Efúzia kĺbu Opuch kĺbu Stuhnutosť kĺbu Opuch kosti Znížený rozsah pohyblivosti kĺbu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Zápal Hypertermia Pyrexia Opuch v mieste implantátu
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšený C-reaktívny proteín
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Delaminácia štep Komplikácie štep Hypertrofia štep	Strata štep Poranenie chrupavky

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Delaminácia štep:

Delaminácia štep sa vzťahuje na čiastočné alebo úplné uvoľnenie štep od subchondrálnej kosti a okolitej chrupavky. Úplná delaminácia štep je závažná komplikácia a pacient môže pociťovať pri nej blokovanie, bolesť a opuch po akútnej distorzii kolena.

K rizikovým faktorom delaminácie štep môže okrem iného patriť aj nevhodný výber pacienta, zlé dodržiavanie odporúčaných chirurgických metód, zlyhanie pri liečbe súbežných patológií, nedostatočné dodržiavanie rehabilitačného protokolu alebo pooperačná trauma kolena.

Hypertrofia štetu:

Pri použití MACI sa môže vyskytnúť komplikácia, ktorou je symptomatická hypertrofia štetu.

Príznakom môže byť zadrhávajúce alebo bolesť. Pokiaľ ide o hypertrofiu štetu u pacientov liečených MACI, rizikové skupiny pacientov ani špecifické rizikové faktory nie sú známe. V takejto situácii môže byť potrebné odstránenie (debridement) hypertrofického tkaniva pomocou artroskopie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neaplikovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky na liečbu ochorení kostrovo-svalovej sústavy, ATC kód: M09AX02

Klinické farmakologické štúdie s MACI sa neuskutočnili. Súčasné klinické a predklinické dôkazy nasvedčujú tomu, že aplikácia autológnych chondrocytov na kolagénovej membráne podporuje proliferáciu a rediferenciáciu nasadených buniek a môže viesť k syntéze náhradného tkaniva podobného hyalínovej chrupavke.

MACI bol skúmaný v paralelnej, randomizovanej, otvorenej štúdii so 144 pacientmi s fokálnymi defektami chrupavky kolena Outerbridgovho stupňa III alebo IV vo veľkosti 3-20 cm² (medián 4 cm²). Sedemdesiat dva pacientov dostalo MACI a 72 bolo liečených mikrofraktúrou. Priemerný vek pacientov bol 34 až 35 rokov (vekový interval: 18 až 54) a priemerný body mass index bol 26. Väčšina pacientov sa predtým podrobila minimálne 1 ortopedickej operácii kolena. MACI bolo v porovnaní s mikrofraktúrou lepšie, pokiaľ ide o zlepšenie funkčnosti a bolesti podľa stupnice KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* [Skóre poranenia kolena a výsledku osteoartritídy]). V tabuľke 1 nižšie nájdete mieru odpovedí na liečbu.

Liečba zlyhala v liečebnom ramene mikrofraktúrou u štyroch pacientov oproti jednému pacientovi v liečebnom ramene s MACI. Pokiaľ ide o štrukturálne markery reparácie chrupavky, neboli zaznamenané výrazné rozdiely medzi dvomi liečbami podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre nápravu chrupavky (*International Cartilage Repair Society*, ICRS) II celkového hodnotenia skóre histológie biopsií a MRI skóre vyplnenia defektu.

Tabuľka 1: Miera odpovede KOOS*: Celková analýza súboru

n (%)	MACI N = 72	Mikrofraktúra N = 72	p-hodnota
10. návšteva (104. týždeň) stratifikované podľa centra			
S odpoveďou	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Bez odpovede	9 (12,50)	20 (27,78)	
Chýbajúce	0	3 (4,17)	
10. návšteva (104. týždeň) nestratifikované			
S odpoveďou	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Bez odpovede	7 (9,72)	18 (25,00)	
Chýbajúce	3 (4,17)	6 (8,33)	

*Miera odpovede KOOS: pacient odpovedajúci na liečbu je definovaný ako pacient, u ktorého sa pozorovalo zlepšenie na stupnici KOOS oproti východiskovej hodnote o minimálne 10 bodov na stupnici so 100 bodmi.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s MACI u pediatrickej populácie od uzavretia epifyzárnej rastovej platničky femuru do veku menej ako 18 rokov. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Typické klinické farmakokinetické štúdie (ADME) pre MACI sa neuskutočnili. Farmakokinetické správanie MACI súvisí s resorpciou kolagénovej membrány, čo je proteolytický proces uskutočňovaný bunkami v blízkosti defektu. Membrána je resorbovaná počas niekoľkých mesiacov po implantácii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje vychádzajúce z implantácie MACI u králikov a koní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické *in vitro* skúšania ukázali, že kolagénová membrána nie je cytotoxická, mutagénna, reaktívna (krátkodobá a dlhodobá implantácia), senzibilizujúca, je zanedbateľne dráždivá a netoxická (akútna systémová toxicita).

Štúdia na králikoch ukázala, že 3 mesiace po implantácii bol prítomný minimálny počet zápalových buniek v blízkosti defektu s variabilnou chondrogenézou. V štúdiách na koňoch boli po 3 mesiacoch pozorované znaky slabej zápalovej odpovede, charakterizovanej jemným zvýšením objemu synoviálnej tekutiny a miernou lymfoidnou akumuláciou v synoviu. Po 6 mesiacoch tieto signály ustúpili a obnovil sa normálny synoviálny vzťah. Indikácie závažných zápalových reakcií sa nepozorovali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dulbeccovo modifikované médium Eagles (DMEM obsahujúce dehydrovaný chlorid vápenatý, dusičnan železitý.9H₂O, chlorid draselný, dehydrovaný síran horečnatý, chlorid sodný, hydrogénuhličitan sodný, fosforečnan draselný.H₂O, D-glukóza, L-arginín.HCl, L-cystín.2HCl, L-glutamín, glycín, L-histidín.HCl.H₂O, L-izoleucín, L-leucín, L-lyzín.HCl, L-metionín, L-fenylalanín, L-serín, L-treonín, L-tryptofan, L-tyrozín.2Na.2H₂O, L-valín, D-pantoténan vápenatý, cholin chlorid, kyselina listová, i-inositol, niacínamid, riboflavín, tiamín.HCl, pyridoxín.HCl) so sodnou soľou 4-(2-hydroxyetyl)piperazín-1-etánsulfonovej kyseliny (HEPES) upravené na pH s HCl alebo NaOH a osmolalitou s NaCl.

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

6 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

MACI uchovávajúte vo vonkajšom obale, až kým nebude pripravený priamo na použitie. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke. Prepravnú škatuľu uchovávajúte na mieste s teplotou do 37 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

MACI sa prepravuje v špeciálne vyrobených, sterilných, tesne uzatvorených nádobách z číreho polystyrénu.

Každá nádoba obsahuje jednu implantačnú maticu, fixovanú zeleným polykarbonátovým x-krúžkom a uzatvorenú zeleným polykarbonátovým krytom na prepravu.

Každá nádoba je umiestnená v zatavenom, priehľadnom plastovom vrecku ožiarenom lúčmi gamma.

MACI sa dodáva v 1 až 2 nádobách, ktoré sú umiestnené vo 95 kPa vaku (vonkajší obal) s absorpčným materiálom na prevoz.

Toto balenie je vložené do vonkajšieho obalu izolovaného gélovými vreckami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri prvom zákroku bude z postihnutého kĺbu odobratá vzorka chrupavkového tkaniva (biopsia) pomocou artrotómie alebo artroskopie.

Biopsia bude následne zaslaná do zariadenia na spracovanie buniek. V zariadení na spracovanie buniek budú chrupavkové bunky kultivované za aseptických podmienok v kultúre, aby sa rozmnožili a potom sa umiestnia na sterilnú prasaciu kolagénovú membránu typu I/III s označením CE, aby sa vytvoril implantát MACI. MACI bude uvoľnené po úspešných výsledkoch z rozboru, ktorý hodnotí životaschopnosť chondrocytov, identitu, silu, minimálny počet buniek, endotoxín, sterilitu pred uvoľnením a mykoplazmu.

MACI bude zaslané do liečebného zariadenia. Potom bude MACI implantované do poškodenej chrupavky v postihnutom kĺbe pri druhom zákroku. Implantát MACI sa upevní v mieste implantácie pomocou fibrínového tkanivového lepidla.

Načasovanie medzi odobratím biopsie a implantáciou MACI sa môže líšiť v závislosti od logistických faktorov a od kvality a počtu buniek získaných z biopsie. Minimálne časové obdobie je 6 týždňov, avšak bunky sa môžu tiež zakonzervovať hlbokým zmrazením a uskladňovať až po dobu 24 mesiacov, kým sa nestanoví dátum chirurgického zákroku.

Chirurg naplánuje dátum implantácie MACI po dohovore s držiteľom rozhodnutia o registrácii alebo jeho lokálnym zastúpením. Vo výnimočných prípadoch držiteľ rozhodnutia o registrácii nemusí byť schopný vyprodukovať implantát MACI z buniek, ktoré sú k dispozícii. V takom prípade chirurg odporučí pacientovi najvhodnejší ďalší postup.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný ako chirurgický odpad v súlade s národnými požiadavkami.

Ďalšie informácie nájdete v príručke chirurgických metód.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kodaň K
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/847/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. jún 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dánsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dánsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Lieky na „obmedzený“ lekársky predpis, vyhradené na použitie v istých špecifických oblastiach (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasí obsah a distribúciu vzdelávacieho programu štátnemu kompetentnému úradu pred uvedením MACI na trh tohto členského štátu. Pred distribúciou produktu príslušnému zdravotníckemu zariadeniu držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci chirurgovia a ostatní zdravotnícki pracovníci zapojení do narábania a implantácie MACI alebo jeho komponentov, ako aj osoby, ktoré sú zapojené do ďalšej starostlivosti o pacientov liečených s MACI v tomto zdravotníckom zariadení, dostali vzdelávací program.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí sledovateľnosť každého implantátu pomocou unikátneho identifikačného čísla prideleného ku každej biopsii (ID číslo biopsie), membráne a finálnemu produktu MACI (ID číslo MACI), ako je opísané v Pláne riadenia rizík.

Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov obsahuje:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Školiaci materiál o chirurgických procedúrach
- Školiaci materiál o ďalšom primeranom sledovaní

Školiaci materiál pre chirurgov a ostatných zdravotných pracovníkov, ktorí sú zapojení do chirurgickej liečby pacientov dostávajúcich MACI, musí obsahovať tieto základné časti:

- Odporúčania pre výber vhodných pacientov pre liečbu s MACI a dôležitosť používania MACI iba v schválených indikáciách.
- Dôležitosť vysvetliť pacientom:
 - Riziká spojené s chirurgickým zákrokom a MACI.
 - Potrebu ďalšieho klinického sledovania
 - Potrebu rehabilitácie po artikulárnej oprave chrupavky.
- Nutnosť vykonať skrining darcov s použitím dotazníka pre pacienta a laboratórne testy na hepatitídu C, hepatitídu B, HIV a syfilis.
- Podrobnosti o biopsii, uskladnení a narábaní s odobratým tkanivom.
- MACI je autológny produkt a smie sa implantovať len pacientovi, ktorému bola biopsia odobratá. Podrobnosti o prijímaní, uskladnení a narábaní s MACI a jeho príprave na implantáciu, vrátane krížových kontrol údajov o pacientovi a ID biopsie a ID čísla produktu MACI.
- Podrobnosti o implantačnej procedúre.
- Podrobnosti o správnej likvidácii orezaných častí implantátu MACI alebo nepoužitých implantátov MACI.
- Podrobné informácie o tom, ako rozpoznať znaky a príznaky dôležitých identifikovaných alebo potenciálnych rizík produktu.
- Podrobné informácie týkajúce sa ďalšieho klinického sledovania.

Školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov zapojených do ďalšieho sledovania pacientov liečených s MACI musí obsahovať tieto základné časti:

- Potreba rehabilitácie po artikulárnej oprave chrupavky.
- Podrobné informácie o tom, ako rozpoznať znaky a príznaky dôležitých identifikovaných alebo potenciálnych rizík produktu.

- Podrobné informácie o rehabilitačnom programe.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL, VONKAJŠIE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

MACI 500 000 - 1 000 000 buniek/cm² implantačná matrica
Charakterizované autológne kultivované chondrocyty nasadené na matici

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne chondrocyty na kolagénovej membráne typu I/III s veľkosťou 14,5 cm² a hustotou 500 000 až 1 000 000 buniek na cm²

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky:
Dulbeccovo modifikované médium Eagles (DMEM) so sodnou
soľou 4-(2-Hydroxyetyl)piperazín-1-etánsulfonovej kyseliny (HEPES)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Implantačná matrica.
1 až 2 implantačné matrice.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na implantáciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke. Uchovávajte pri teplote do 37 °C vo vonkajšom obale, až kým nebude implantát pripravený priamo na použitie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Znehodnotený liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný ako chirurgický odpad v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kodaň K
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/847/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERÚ A LIEKU

Č. šarže: {číslo šarže}
Biopsia: {číslo biopsie}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁDOBA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

MACI 500 000 až 1 000 000 buniek/cm² implantačná matrica.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot: {číslo šarže}

Pacient: (meno - dátum narodenia {DD.Mmm.RRRR})

Biopsia: {číslo biopsie}

Matrica: 1/1

Matrica: 1/2

Matrica: 2/2

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 implantačná matrica.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

MACI 500 000 až 1 000 000 buniek/cm² na implantáciu

Charakterizované autológne kultivované chondrocyty nasadené na matrici.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je MACI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete MACI
3. Ako používať MACI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MACI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je MACI a na čo sa používa

MACI sa používa na nápravu defektov (poškodení) chrupavky v kolennom kĺbe u dospelých. Chrupavka je tkanivo, ktoré sa nachádza v každom kĺbe v tele, chráni konce kostí a umožňuje správnu funkciu kĺbov.

MACI je implantát, ktorý sa skladá z kolagénovej membrány prasacieho pôvodu (z ošípaných), ktorá obsahuje vaše vlastné bunky chrupavky (nazývané autológne chondrocyty) a implantuje sa do kolenného kĺbu. „Autológne“ znamená, že boli použité vaše vlastné bunky, ktoré boli odobraté z kolena (pomocou biopsie) a následne rozmnožené mimo vášho tela.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete MACI

NEPOUŽÍVAJTE MACI, ak:

- ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek MACI (uvedených v časti 6), alebo produkty prasacieho pôvodu, hovädzie sérum (proteín získaný z kráv) alebo na gentamycín (antibiotikum),
- máte ťažkú osteoartritídu kolena (ochorenie kĺbov spôsobujúce bolesť a opuch),
- v súčasnosti trpíte zápalovou artritídou alebo zápalovým ochorením kolenného kĺbu,
- máte známu neliečenú poruchu krvácania,
- máte rastovú platničku kolena, ktorá nie je úplne uzavretá.

Upozornenia a opatrenia

Váš MACI implantát bol vyrobený špeciálne pre vás a nemôže sa implantovať žiadnemu inému pacientovi.

MACI sa má implantovať do pomerne zdravého kĺbu. To znamená, že iné problémy kĺbu sa musia vyliečiť pred alebo počas implantácie MACI.

Ak sa u vás náhle vyskytne **infekcia kosti alebo kĺbu** alebo ak sa u vás vyskytla v poslednom čase, liečba s MACI sa musí dočasne odložiť, až kým vás lekár nebude považovať za uzdraveného.

Ak viete, že máte predispozíciu na krvácanie alebo zlú kontrolu krvácania po chirurgickom zákroku, povedzte to lekárovi alebo chirurgovi.

Môžete tiež dostať antibiotiká alebo lieky proti bolesti, pomôže to znížiť niektoré z vedľajších účinkov.

Je dôležité, aby ste dôsledne dodržiavali rehabilitačný program, ktorý vám odporučil lekár. Obnovenie špecifickej fyzickej aktivity prediskutujte so svojim lekárom alebo fyzioterapeutom.

Váš chirurg vám poskytne viac informácií, pokiaľ ide o váš konkrétny prípad.

Ďalšie situácie, v ktorých sa MACI nemôže podávať

Dokonca aj keď chirurg už odobral malú vzorku chrupavky (biopsia) potrebnú na vytvorenie implantátu MACI, **je možné, že nebudete spôsobilý na liečbu implantátom MACI**. Taký prípad nastane, ak:

- má biopsia nedostatočnú kvalitu na vytvorenie MACI,
- sa bunky v laboratóriu nemnožia,
- rozmnožené bunky nespĺňajú všetky kvalitatívne požiadavky.

V takýchto situáciách bude váš chirurg náležite informovaný a môže pre vás zvoliť inú možnosť liečby.

Starší ľudia

Použitie MACI sa neodporúča u pacientov starších ako 65 rokov s generalizovanou degeneráciou chrupavky alebo osteoartritídou (ochorením, ktoré spôsobuje bolesť a opuch kĺbov).

Deti a dospelávajúci

Použitie MACI sa neodporúča u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a MACI

Informujte vášho lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta, ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali iné lieky, vrátane liekov, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis.

Váš lekár vám poskytne viac informácií o tom, ktorý liek proti bolesti môžete s istotou užívať. Podávanie liekov proti bolesti do kĺbu sa neodporúča.

Tehotenstvo a dojčenie

Bezpečné používanie MACI počas tehotenstva alebo dojčenia sa nepreukázalo.

MACI sa neodporúča tehotným ženám.

Informujte vášho lekára alebo chirurga, ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná.

Poradte sa s vaším lekárom alebo chirurgom, ak dojčíte. V závislosti od vašej konkrétnej situácie vám lekár alebo chirurg poradí, či pokračovať v dojčení alebo nie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Chirurgický zákrok bude mať veľký vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vedenie vozidiel a obsluha strojov môže byť počas rehabilitačného obdobia obmedzená a počas tohto obdobia musíte prísne dodržiavať pokyny lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta.

3. Ako používať MACI

MACI môže implantovať iba chirurg, ktorý bol špeciálne vyškolený na tento typ operácie.

Kvalifikovaná osoba odoberie malé množstvo krvi (4 ml) na vyšetrenie.

V rámci tejto liečby bude potrebné podstúpiť **dva chirurgické zákroky**:

1. Pri prvom zákroku bude z kĺbu odobratá vzorka zdravých buniek chrupavky (biopsia) pomocou **artrotómie** alebo **artroskopie**. Váš chirurg vám vysvetlí, čo je artrotómia a artroskopia.

Biopsia sa potom pošle do zariadenia na spracovanie buniek. V zariadení na spracovanie buniek sa budú vaše chrupavkové bunky pestovať za aseptických podmienok (bez prítomnosti baktérií) v kultúre, aby sa rozmnožili a potom sa umiestnia na sterilnú kolagénovú membránu a tak sa vytvorí implantát MACI.

2. Hotový implantát MACI sa odošle späť vášmu chirurgovi. MACI vám potom implantujú do defektu chrupavky v kĺbe pri druhom zákroku. Implantát MACI sa v mieste upevní pomocou **fibrínového tkanivového lepidla**. Fibrínové tkanivé lepidlo je druh lepidla, ktoré je vyrobené z ľudských proteínov na zrážanie krvi.

Časový interval medzi biopsiou a implantáciou MACI sa môže líšiť v závislosti od dátumu procedúry a kvality a počtu buniek v biopsii. V priemere to trvá 6 týždňov, avšak bunky sa môžu tiež zamraziť a môžu byť uskladnené až 2 roky, kým sa s vami chirurg nedohodne na vhodnom termíne zákroku. Chirurg naplánuje dátum implantácie.

V zriedkavých prípadoch zariadenie na spracovanie buniek nebude schopné vyprodukovať MACI z vašich buniek. V takom prípade vám váš chirurg poradí najvhodnejší ďalší postup.

Lekár s vami prediskutuje špeciálny rehabilitačný program, ktorý nasleduje po chirurgickom zákroku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj MACI môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Krátko po implantácii MACI sa u vás môžu objaviť vedľajšie účinky. Tieto účinky sa časom postupne vytratia.

Váš lekár vám môže dať ďalšie lieky ako pomoc na zmiernenie vedľajších účinkov (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Komplikácie môžu súvisieť s MACI alebo s chirurgickým zákrokom, alebo s obidvomi. Medzi komplikácie súvisiace s operáciou kolena môže vo všeobecnosti patriť hlboká venózna trombóza (zrážanie krvi v hlbokých žilách) a pľúcna embólia (zrážanie krvi v pľúcach kvôli zablokovaniu pľúcnej artérie). **Ak spozorujete niektoré z nasledujúcich vedľajších účinkov, kontaktujte okamžite vášho lekára**, keďže sa môže jednáť o príznaky zrážania krvi:

- ťažkosti s dýchaním, bolesť v oblasti hrudníka a palpitácie,
- opuch nôh, bolesť nôh alebo sčervenanie.

Riziká spojené s implantáciou MACI:

Nasledujúce **menej časté** vedľajšie účinky môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí:

- nadmerný rast chrupavky,
- čiastočné alebo úplné uvoľnenie štepu z defektu kĺbu. Na nápravu môže byť potrebný ďalší chirurgický zákrok.

Riziká spojené s artrotómiou alebo artroskopiou alebo MACI

Všetky chirurgické zákroky prinášajú isté riziká. Váš chirurg vám ich môže vysvetliť.

Nasledujúce **zriedkavé** vedľajšie účinky môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí:

- infekcia
- zápal
- pooperačná bolesť
- krvácanie v kĺbe
- stuhnutosť/necitlivosť kĺbu
- opuch kĺbu
- horúčka

Váš chirurg alebo anesteziológ vám vysvetlí riziká spojené so zákrokmi, ako aj všetky ďalšie riziká, ktoré sa na vás vzťahujú vzhľadom na vašu anamnézu a súčasný zdravotný stav.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať MACI

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte MACI po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom kartónovom obale a nádobe po EXP.

Neuchováajte v chladničke alebo mrazničke. Uchováajte pri teplote do 37 °C vo vonkajšom obale, až kým nebude implantát pripravený priamo na použitie.

MACI sa má použiť do 6 dní od dátumu vydania.

Znehodnotený liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný ako chirurgický odpad v súlade s národnými požiadavkami.

Keďže tento produkt bude použitý počas operácie kolena, personál nemocnice je zodpovedný za správne uskladnenie produktu pred aj počas jeho použitia, ako aj za jeho správnu likvidáciu.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo MACI obsahuje

Liečivo MACI sa skladá zo živých autológnych ľudských buniek chrupavky na kolagénovej membráne typu I/III s veľkosťou 14,5 cm² a s hustotou medzi 0,5 až 1 miliónom buniek na cm².

Ďalšie zložky sú Dulbeccovo modifikované médium Eagles (DNEM) so sodnou soľou 4-(2-hydroxyetyl)piperazín-1-etanesulfonovej kyseliny (HEPES).

Ako vyzerá MACI a obsah balenia

Implantát je nepriehľadná, takmer biela membrána dodávaná v 18 ml bezfarebného roztoku v nádobe.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Kodaň K, Dánsko

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pri prvom zákroku bude z postihnutého kĺbu odobratá vzorka zdravého chrupavkového tkaniva (biopsia) pomocou artrotómie alebo artroskopie.

Biopsia bude následne zaslaná do zariadenia na spracovanie buniek. V zariadení na spracovanie buniek sa budú chrupavkové bunky pestovať za aseptických podmienok v kultúre, aby sa rozmnožili a potom sa umiestnia na sterilnú kolagénovú membránu a tak sa vytvorí MACI.

Implantát MACI bude zaslaný späť chirurgovi. Potom sa MACI implantuje do defektu chrupavky v postihnutom kĺbe pri druhom zákroku. Implantát MACI sa upevní v mieste implantácie pomocou fibrínového tkanivového lepidla.

Čas medzi odobratím biopsie a implantáciou MACI sa môže líšiť v závislosti od logistiky a kvality a počtu buniek v biopsii. V priemere to trvá 6 týždňov, avšak bunky sa môžu aj zakonzervovať hlbokým zmrazením a môžu byť uskladnené až 2 roky, kým sa pacient nedohodne s chirurgom na vhodnom dátume chirurgického zákroku.

Chirurg naplánuje dátum implantácie po konzultácii s držiteľom rozhodnutia o registrácii alebo jeho lokálnym zastúpením. Vo výnimočných prípadoch držiteľ rozhodnutia o registrácii nebude schopný vyprodukovať implantát MACI z buniek, ktoré sú k dispozícii. V takom prípade chirurg odporučí pacientovi najvhodnejší ďalší postup.

Ďalšie informácie nájdete v príručke chirurgických metód.