

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

MACI 500.000 do 1.000.000 celic/cm² matriks za implantacijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak vsadek vsebuje na matriks nanesene karakterizirane avtologne gojene hondrocite.

2.1 Splošen opis

Karakterizirani viabilni avtologni hondrociti, ekspanzirani *ex vivo*, ki izražajo hondrocitsko specifične markerske gene, nacepljeni na kolagensko membrano tipa I/III, pridobljeno iz prašiča, z oznako CE.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Vsak matriks za implantant sestavljajo karakterizirani avtologni hondrociti na 14,5 cm² kolagenske membrane tipa I/III, z gostoto 500.000 do 1.000.000 celic na cm², kirurg ga obreže glede na velikost in obliko bolnikove okvare.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Matriks za vsaditev.

Vsadek je neprozorna, belkasta membrana, nacepljena s hondrociti, na voljo v 18-mililitrski brezbarvni raztopini v posodici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MACI je indicirano za popraviljanje simptomatskih okvar kolenskega hrustanca po vsej debelini (III. in IV. stopnje Modificirane lestvice Outerbridge, angl. *Modified Outerbridge Scale*) v obsegu 3–20 cm² pri odraslih bolnikih z zrelim okostjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo MACI je namenjeno samo za avtologno uporabo.

Zdravilo MACI mora vsaditi kirurg, ki je posebej izurjen in usposobljen za uporabo zdravila MACI.

Odmerjanje

Količina uporabljenega zdravila MACI je odvisna od velikosti (površina v cm²) okvare hrustanca. Kirurg obreže matriks za vsaditev na velikost in obliko okvare, pri čemer zagotovi, da je poškodovani predel v celoti prekrit in da je stran z vsajenimi celicami obrnjena navzdol. Dani odmerek ustreza 500.000 do 1.000.000 avtolognih celic/cm² na matriksu za implantacijo.

Posebne populacije

Starejši bolniki (stari 65 let in več)

Uporabe zdravila MACI v tej starostni skupini niso preučili. Uporaba zdravila MACI pri starejših bolnikih z generalizirano degeneracijo hrustanca ali osteoartritisom ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MACI pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za implantiranje.

Debriment ležišča okvare naredimo do subhondralne plošče in ne skozi njo. Krvavitev skozi subhondralno ploščo je treba preprečiti, če pa se pojavi, jo je treba obvladati. Epinefrin ali fibrinsko lepilo (glejte poglavje 4.5), varčno naneseno neposredno na točke krvavitve, je primerno hemostatično sredstvo.

Vsaditev zdravila MACI se izvede s sterilno kirurško tehniko in zahteva pripravo ležišča okvare in uporabo fibrinskih lepil na bazi in robu območja okvare, da se vsadek dobro pritrdi. Za dodatno varnost lahko kirurg po lastni presoji uporabi nekaj prekinjenih razgradljivih šivov. Vsaditvi mora slediti ustrezen rehabilitacijski postopek (glejte poglavje 4.4).

Za informacije o pripravi zdravila MACI in ravnanju z njim glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, pripravke iz prašičev ali preostanke snovi, ki nastanejo v postopku izdelave zdravila MACI, vključno z govejim serumom in gentamicinom.
- Hud osteoartritis kolena.
- Vnetni artritis, vnetna bolezen sklepov ali nekorrigirane prirojene motnje strjevanja krvi.
- Bolniki s femoralno epifizo rastne ploščice, ki se še ni povsem zaprla.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo MACI je avtologni vsadek, ki ga lahko dobi le bolnik, za katerega je bil izdelan. Vsaditev zdravila MACI se izvede med artrotomijo v sterilnih pogojih. Izkušnje z vstavitvijo zdravila MACI v koleno z artroskopijo so omejene, vendar pa se po presoji lečečega zdravnika lahko uporabijo artroskopske tehnike za vsaditev zdravila MACI lahko uporabijo.

Previdnostni ukrepi pri uporabi

Pri bolnikih z lokalnim vnetjem ali aktivno okužbo kosti, sklepa ali okoliškega mehkega tkiva je treba postopek začasno odložiti, dokler bolnik ne okreva.

V osrednji študiji z zdravilom MACI so bili bolniki izključeni, če so imeli v anamnezi osteoartritis (3. ali 4. stopnje po lestvici Kellgren–Lawrence) v ciljnem kolenu ali sočasno vnetno bolezen.

Da ustvarite ugodno okolje za celjenje, je treba sočasne patologije obravnavati pred vsaditvijo zdravila MACI ali sočasno. To vključuje:

- Patologija meniskusa: nestabilen ali strgan meniskus, ki ga je treba popraviti, zamenjati ali izvesti delno meniscektomijo. Zdravila MACI se ne priporoča pri bolnikih s popolno meniscektomijo, razen če je mogoče okvaro meniskusa obravnavati z zaporednim ali sočasnim presadkom meniskusa.
- Nestabilna križna vez: sklep ne sme biti pretirano ohlapien. Anteriorna in posteriorna križna vez morata biti stabilni ali pa ju je treba rekonstruirati, da se zmanjšajo strižne sile in napetost pri kroženju sklepa.
- Neporavnost: tibiofemoralni sklep mora biti pravilno poravnana. Obremenitev tibiofemoralnega sklepa zaradi nenormalnega varusa ali valgusa lahko ogrozi vsadek, zato jo je treba obravnavati s korekcijsko osteotomijo ali podobnim postopkom. Pri zdravljenju trohlearnih in patelarnih okvar je treba nenormalno sledenje pogačice popraviti pred vsaditvijo zdravila MACI ali sočasno ob vsaditvi.

Pooperativna hemartroza se pojavi predvsem pri bolnikih, nagnjenih h krvavitvam, ali pri neustreznem kirurškem nadzoru krvavitve. Bolnikove hemostatske funkcije je treba preveriti pred kirurškim posegom. Tromboprofilakso je treba dati v skladu z lokalnimi smernicami.

Upoštevati je treba lokalne smernice zdravljenja glede uporabe antibiotične profilakse pri ortopedskem posegu.

Zaradi omejenih izkušenj se uporaba zdravila MACI pri drugih sklepih, razen za koleno, ne priporoča.

Zdravilo MACI se pošlje po potrjenem hitrem testu mikrobne sterilnosti, s katerim se potrdi odsotnost mikrobne rasti. Končni testi sterilnosti v času pošiljanja niso na voljo. Če so rezultati sterilnosti pozitivni, bo lečeči zdravnik o tem obveščen in se bo odločil za odpoved vsaditve ali za načrt ravnanja na podlagi okoliščin, specifičnih za bolnika, in ocene tveganj.

Rehabilitacija

Takoj ko je mogoče, se priporoča fizioterapija, vključno z zgodnjo mobilizacijo, vajami za izboljšanje gibljivosti in delnim obremenjevanjem, da se pospeši zorenje vsadka in zmanjša tveganje tromboemboličnih dogodkov in otrdelosti sklepa po operaciji. Po vsaditvi se mora bolnik udeležiti ustrezno nadziranega rehabilitacijskega programa, razdeljenega v faze, kot priporoča lečeči zdravnik na podlagi rehabilitacijskega priročnika za zdravilo MACI. To naj vključuje specifično ali vodeno fizično aktivnost, da se zmanjša verjetnost artrofibroze, in postopno delno obremenjevanje. Vrnitev k športnim aktivnostim je odvisna od vsakega posameznika v dogovoru z zdravstvenim osebje.

Primeri, ko zdravila MACI ni mogoče priskrbeti

V nekaterih primerih se lahko zgodi, da izvernih hondrocitov bolnika ni mogoče razmnožiti, ali da kriteriji za sprostitev (glejte poglavje 6.6) niso izpolnjeni zaradi slabe kakovosti biopsije, značilnosti bolnika ali neuspelega postopka izdelave. Zato se lahko zgodi, da zdravila MACI ne bo mogoče uporabiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zdravilom MACI se ne sme uporabljati fibrinskih lepil, ki vsebujejo formaldehid, ker je formaldehid citotoksičen za hondrocite.

Medtem ko se za lajšanje bolečine po operaciji priporočajo peroralni analgetiki, se intraartikularno dajanje analgetikov ne priporoča, saj so študije pokazale neželene učinke na sklepni hrustanec in hondrocite.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi pri nosečnicah so omejeni. Zaradi narave in nameravane klinične uporabe zdravila običajne študije vpliva na razmnoževanje in razvojno toksičnost niso relevantne. Zaradi lokalne narave zdravila neželenih reakcij zaradi zdravila MACI na nosečnost ne pričakujemo. Vendar pa vsaditev zdravila MACI poteka z uporabo invazivne kirurške tehnike, zato se je med nosečnostjo ne priporoča.

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila MACI med dojenjem ni. Zaradi lokalne narave zdravila neželenih reakcij zaradi zdravila MACI na dojenega otroka ne pričakujemo. Ker pa poteka vsaditev zdravila MACI z uporabo invazivne kirurške tehnike, se je treba odločiti, ali naj mati z dojenjem preneha, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o možnih učinkih zdravljenja z zdravilom MACI na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi kirurške narave osnovnega procesa ima vsaditev zdravila MACI pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. V obdobju rehabilitacije, ki sledi zdravljenju z zdravilom MACI, je treba bolnike napotiti k lečečemu zdravniku po nasvet, ki ga morajo upoštevati.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi izpostavljenosti zdravljenju kolena z zdravilom MACI pri več kot 6.000 bolnikih so lahko zapleti povezani s postopkom artrotomije, splošnimi zapleti, povezanimi s kirurškim posegom, drugimi patologijami kolena (kot je patologija vezi ali meniskusov) ali postopkom biopsije. Zapleti, na splošno povezani z operacijo kolena, lahko vključujejo globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. Ugotovili so druge zaplete, ki so vzročno povezani z zdravilom MACI. Opredelili so naslednja pomembna tveganja, ki so povezana bodisi z zdravilom MACI bodisi z zapleti po operaciji:

Zapleti, povezani z zdravilom MACI:

- simptomatska hipertrofija presadka,
- razslojitev presadka (popolna ali delna, kar lahko povzroči prosta telesa v sklepu ali neuspeh presadka).

Peri-operativni zapleti, povezani s kirurškim posegom na kolenu:

- hemartroza,
- artrofibroza,
- lokalizirano vnetje kirurškega mesta,
- lokalizirana okužba kirurškega mesta,
- trombembolični dogodki.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni		infekcijski artritis okužba rane lokalizirana okužba
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artrofibroza, sinovitis tendonitis hemartroza, artralgija izliv v sklep oteklost sklepa otrdelost sklepa kostni edem zmanjšana gibljivost sklepa
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		vnetje hipertermija pireksija edem na mestu vsadka
Preiskave		zvišana C-reaktivna beljakovina
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	razslojitev presadka zapleti s presadkom hipertrofija presadka	izguba presadka poškodba hrustanca

Opis izbranih neželenih učinkov

Razslojitev presadka:

Razslojitev presadka pomeni zrahljanje, bodisi delno ali v celoti, presadka od subhondralne kosti in od okoliškega hrustanca. Celotna razslojitev presadka je resen zaplet, pri katerem lahko bolnik doživi blokado, bolečino in oteklino po akutni deformaciji kolena.

Dejavniki tveganja za razslojitev presadka lahko med drugim vključujejo neustrezno izbiro bolnika, neupoštevanje priporočene kirurške tehnike, neobravnavanje sočasnih patologij, neupoštevanje rehabilitacijskega protokola ali poškodbo kolena po operaciji.

Hipertrofija presadka:

Simptomatska hipertrofija presadka je zaplet, ki se lahko pojavi pri uporabi zdravila MACI.

Simptomi lahko vključujejo zatikanje ali bolečine. Ni znanih rizičnih skupin ali specifičnih dejavnikov tveganja za hipertrofijo presadka pri bolnikih, zdravljenih z MACI. Bolniki bodo morda potrebovali presaditev hipertrofičnega tkiva z artroskopskim postopkom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Navedba smiselno ni potrebna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema, oznaka ATC: M09AX02

Običajne farmakološke študije za zdravilo MACI niso bile izvedene. Trenutni klinični in predklinični dokazi kažejo, da nanos avtolognih hondrocitov na kolagensko membrano spodbuja proliferacijo in ponovno diferenciacijo nacepljenih celic, in lahko povzroči sintezo hialinu podobnega tkiva, ki obnovi hrustanec.

Zdravilo MACI so preučili v paralelnem, randomiziranem, odprtem preskušanju s 144 bolniki s fokalno okvaro hrustanca kolena III. ali IV. stopnje po Outerbridgu, velikosti 3–20 cm² (mediana 4 cm²). Povprečna starost bolnikov je bila 34 do 35 let (razpon: 18 do 54), povprečni indeks telesne mase je bil 26. Večina bolnikov je imela vsaj 1 predhodno ortopedsko operacijo kolena. Dvainsedemdeset bolnikov je prejelo zdravilo MACI, 72 pa jih je bilo zdravljenih s postopkom mikrofrakture. Zdravilo MACI je bilo v primerjavi s postopkom mikrofrakture boljše v smislu izboljšanja bolečine in funkcije po lestvici KOOS (angl. *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* – merjenje izida ob poškodbi kolena in osteoartritisu). Za stopnje odzivnih bolnikov glejte preglednico 1 spodaj.

Pri štirih bolnikih zdravljenje ni uspelo v kraku zdravljenja s postopkom mikrofrakture, v primerjavi z enim v kraku zdravljenja z zdravilom MACI. Značilnih razlik v strukturnih markerjih obnovljenega hrustanca med obema skupinama niso opazili, kar so ocenili s splošnim rezultatom histološkega rezultata biopsij po Mednarodni organizaciji za zdravljenje hrustanca (ICRS II, International Cartilage Repair Society) in rezultatu zapolnjenja okvare na MRI.

Preglednica 1: Stopnja odziva po lestvici KOOS*: Celovita analiza

n (%)	Zdravilo MACI N = 72	Mikrofraktura N = 72	vrednost p
10. obisk (104. teden) Stratificirano glede na center			
Odzivni	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Neodzivni	9 (12,50)	20 (27,78)	
Manjkajoči	0	3 (4,17)	
10. obisk (104. teden) Nestratificirano			
Odzivni	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Neodzivni	7 (9,72)	18 (25,00)	
Manjkajoči	3 (4,17)	6 (8,33)	

* Stopnja odziva po lestvici KOOS: Kot odzivni bolnik je opredeljen bolnik z izboljšanjem izida poškodbe kolena in osteoartritisa od izhodiščne vrednosti za vsaj 10 točk na 100-točkovni lestvici.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij zdravila MACI pri pediatričnih bolnikih od zaprtja femoralne epifizne rastne plošče do starosti manj kot 18 let. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Z zdravilom MACI niso opravili običajnih kliničnih farmakokinetičnih študij (ADME). Farmakokinetično vedenje zdravila MACI je povezano z resorpcijo kolagenske membrane, kar je proteolitični proces, ki ga izvajajo celice v bližini okvare. Membrana se v nekaj mesecih po vsaditvi resorbira.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi vsaditve zdravila MACI kuncem in konjem ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neklinične raziskave *in vitro* kažejo, da kolagenska membrana ni citotoksična, ni mutagena, ni reaktivna (kratkoročna in dolgoročna vsaditev), ne povzroča senzibilizacije, da povzroča zanemarljivo draženje in da ni toksična (akutna sistemska).

Študija pri kuncih je dokazala, da je bilo v 3 mesecih po vsaditvi prisotno minimalno število vnetnih celic v bližini okvare s spremenljivo hondrogenozo. V študiji s konji so pri 3 mesecih opazili znake manjše vnetne reakcije, za katero je bilo značilno manjše zvišanje količine sinovijske tekočine in blago limfoidno kopičenje v sinoviji. Pri 6 mesecih so ti znaki izzveneli, sinovija pa je dobila normalen videz. Znakov večje vnetne reakcije ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu (DMEM; Dulbecco's Modified Eagles Medium; brezvodni kalcijev klorid, železov nitrat.9H₂O, kalijev klorid, brezvodni magnezijev sulfat, natrijev klorid, natrijev bikarbonat, monobazični kalijev fosfat.H₂O, D-glukoza, L-arginin.HCl, L-cistin.2HCl, L-glutamin, glicin, L-histidin.HCl.H₂O, L-izolevcin, L-levcin, L-lizin.HCl, L-metionin, L-fenilalanin, L-

serin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin.2Na.2H₂O, L-valin, D-kalcijev pantotenat, holin klorid, folna kislina, i-inozitol, nikotinamid, riboflavin, tiamin.HCl, piridoksin.HCl) s 4-(2-hidroksietil)piperazin-1-etansulfonska kislina natrijem (HEPES), HCl ali NaOH za prilagoditev pH in NaCl za prilagoditev osmolalnosti.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

6 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo MACI shranjujte v zunanji ovojnini, dokler ni pripravljeno na uporabo. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Transportno škatlo shranjujte pri temperaturi do 37 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Zdravilo MACI je poslano v posebej zasnovani sterilni zatesnjeni posodi iz prozornega polistirena.

V vsaki posodi je 1 matriks za implantacijo, ki je pritrjen z zelenim x-obročkom iz polikarbonata, zaprta pa je z zelenim pokrovom iz polikarbonata za transport.

Vsaka posoda je zatesnjena v prozorni plastični vreči, obsevani z gama žarki.

Zdravilo MACI je na voljo v 1 do 2 posodah, ki sta spravljene v vrečo (zunanja vreča) s 95 kPa z absorbentom za transport.

To pakiranje je spravljeno v zunanjo škatlo, izolirano z gelnimi vložki okoliške temperature.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Med prvim postopkom se v postopku artrotomije ali artroskopije odvzame vzorec zdravega hrustančnega tkiva (biopsija) iz prizadetega sklepa.

Vzorec biopsije se nato pošlje v laboratorij za obdelavo celic. V laboratoriju za obdelavo celic hrustančne celice aseptično razmnožijo v mediju, da se poveča število celic, nato pa jih nanesejo na sterilno, s CE označeno, iz prašiča pridobljeno kolagensko membrano tipa I/III, da nastane zdravilo MACI. Zdravilo MACI sprostijo za uporabo po uspešnih rezultatih testov, ki ocenjujejo viabilnost hondrocitov, identiteto, zmožnost, minimalno število celic, endotoksine, sterilnost pred sprostitvijo in mikoplazmo.

Zdravilo MACI se pošlje v ustanovo, kjer se bolnik zdravi. Tukaj se zdravilo MACI v drugem postopku vsadi v okvarjeni hrustanec prizadetega sklepa. Vsadek zdravila MACI se pritrdi s fibrinskim lepilom.

Časovni razmik med odvzemom biopsije in vsaditvijo zdravila MACI se razlikuje glede na logistične dejavnike in glede na kakovost in število celic, pridobljenih v biopsiji. Najkrajši čas je 6 tednov, vendar pa je mogoče celice z liofilizacijo shraniti do 24 mesecev, dokler se ne določi dan posega.

Kirurg bo določil dan za vsaditev zdravila MACI po dogovoru z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovim lokalnim predstavnikom. V redkih primerih imetnik dovoljenja za promet z

zdravilom ne uspe izdelati vsadka zdravila MACI iz razpoložljivih celic. V tem primeru bo kirurg bolniku svetoval najprimernejši nadaljnji potek.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite kot kirurški odpadek v skladu z lokalnimi predpisi.

Za nadaljnje informacije glejte priročnik s kirurškimi tehnikami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhagen K
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/847/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. junij 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danska

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je les posebnim režimom. Zdravilo je namenjeno uporabi samo za določena specialistična zdravljenja (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Poleg tega je treba v enem letu predložiti posodobljen RMP.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) se mora glede vsebine in razdeljevanja izobraževalnega programa dogovoriti z nacionalnim pristojnim organom (NPO) pred začetkom uporabe zdravila MACI v tej državi članici. Imetnik dovoljenja za promet bo pred razdeljevanjem zdravila zdravstveni ustanovi zagotovil, da bodo vsi kirurgi in drugi strokovnjaki zdravstvene nege, ki uporabljajo zdravilo MACI in njegove sestavne dele, kot tudi vsi tisti, ki sodelujejo v postopku spremljanja bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom MACI v zdravstveni ustanovi, prejeli ustrezen izobraževalni paket.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti sledljivost vsakega vsadka s pomočjo edinstvene identifikacijske številke, dodeljene vsaki biopsiji (ID-številka biopsije), membrani in končnemu zdravilu MACI (ID-številka MAH), kot je opisano v načrtu obvladovanja tveganja.

Izobraževalni paket za zdravstveno osebje mora vsebovati naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Izobraževalno gradivo o kirurških postopkih
- Izobraževalno gradivo o ustreznem postopku spremljanja bolnika

Izobraževalno gradivo za kirurge in drugo zdravstveno osebje, ki je odgovorno za kirurško zdravljenje bolnikov z zdravilom MACI, mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Navodila za izbiro primernih bolnikov za zdravljenje z zdravilom MACI in pomen uporabe zdravila MACI samo v odobreni indikaciji.
- Pomembno je bolniku pojasiti:
 - tveganja, ki so povezana s kirurškimi posegi in zdravilom MACI;
 - pomen kliničnega spremljanja bolnika,
 - pomen rehabilitacije po popravilu sklepnega hrustanca.
- Potreba po presejanju darovalcev z uporabo vprašalnikov in laboratorijskih preskusov za hepatitis C, hepatitis B, HIV in sifilis.
- Podrobnosti o naročilu biopsije, skladiščenju in ravnanju z rezultati biopsije.
- Da je zdravilo MACI avtologni izdelek in da se uporablja le pri bolnikih, ki so jim z biopsijo odvzeli hrustanec. Podrobnosti o prejemu, shranjevanju in ravnanju z zdravilom MACI in o njegovi pripravi za implantacijo, vključno z navzkrižnim preverjanjem podatkov bolnikov, ID-številko biopsije in ID-številko zdravila MACI.
- Podrobnosti o postopku implantacije.
- Podrobnosti o ustreznem odstranjevanju obrezlin vsadka MACI ali neuporabljenih vsadkov MACI.
- Podrobnosti o tem, kako prepoznati znake in simptome pomembnih ugotovljenih ali možnih tveganjih uporabe zdravila.
- Podrobnosti kliničnega spremljanja bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravstveno osebje, ki sodeluje pri spremljanju bolnikov, zdravljenih z zdravilom MACI, mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Potreba po rehabilitaciji po popravilu sklepnega hrustanca.
- Podrobnosti o tem, kako prepoznati znake in simptome pomembnih ugotovljenih ali možnih tveganjih zdravila.
- Podrobnosti programa rehabilitacije.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA, ZUNANJA VREČA

1. IME ZDRAVILA

MACI 500.000 - 1.000.000 celic/cm² matriks za implantacijo
na matriks nanesei karakterizirani avtologni gojeni hondrociti

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

avtologni hondrociti na 14,5 cm² kolagenske membrane tipa I/III, z gostoto 500.000 do 1.000.000 celic
na cm²

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine zdravila:
Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu (DMEM) s 4-(2-hidroksietil)piperazin-1-etansulfonska kislina
natrijem (HEPES)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Matriks za implantacijo.

1 do 2 matriksa za implantacijo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za implantiranje.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGAIN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Do začetka uporabe shranjujte v zunanji ovojnini pri temperaturi do 37 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Razlit ali odpadni material odstranite kot kirurški odpadni material v skladu z lokalno prakso.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhagen K
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/847/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Serija: {številka serije}
Biopsija št.: {številka biopsije}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

POSODICA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

MACI 500.000–1.000.000 celic/cm² matriks za implantacijo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska št.: {številka serije}

Bolnik: (ime – datum rojstva {DD mmm LLLL})

Biopsija št.: {številka biopsije}

Matriks: 1/1

Matriks: 1/2

Matriks: 2/2

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 matriks za implantacijo.

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

MACI 500.000 do 1.000.000 celic/cm² matriks za implantacijo na matriks nanešeni karakterizirani avtologni gojeni hondrociti

- ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, kirurgom ali fizioterapevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, kirurgom ali fizioterapevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MACI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo MACI
3. Kako uporabljati zdravilo MACI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MACI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MACI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo MACI se uporablja pri odraslih za zdravljenje okvar hrustanca v kolenskem sklepu. Hrustanec je tkivo, ki ga najdemo v vsakem sklepu v telesu; ščiti skrajne dele kosti in omogoča gladko gibanje sklepov.

Zdravilo MACI je vsadek, sestavljen iz kolagenske membrane (pridobljen iz prašičev), ki vsebuje vaše lastne hrustančne celice (imenovane avtologni hondrociti), ki se vsadi v vaše koleno. »Avtologno« pomeni, da se uporabi vaše lastne celice, odvzete iz vašega kolena (z biopsijo). Te celice nato razmnožijo zunaj telesa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo MACI

NE uporabljajte zdravila MACI:

- če ste alergični na katero koli sestavino zdravila MACI (navedeno v poglavju 6) ali na izdelke pridobljene iz prašičev, goveji serum (beljakovina, pridobljena iz krav) ali gentamicin (antibiotik);
- če imate hud osteoartritis kolena (bolezen bolečih in oteklih sklepov);
- če imate trenutno vnetni artritis ali vnetno bolezen kolenskega sklepa;
- če imate neobravnano motnjo strjevanja krvi;
- če rastna plošča v kolenu še ni povsem zaprta.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo MACI je bilo izdelano posebej za vas, zato se ga ne sme dati drugim bolnikom.

Zdravilo MACI se vsadi v sorazmerno zdrav sklep. To pomeni, da je treba vse druge težave sklepa popraviti pred ali med vsaditvijo zdravila MACI.

Če se vam nenadno pojavi ali ste pred kratkim imeli **okužbo kosti ali sklepa**, bo zdravljenje z zdravilom MACI začasno preloženo, dokler zdravnik ne oceni, da ste okrevali.

Povejte zdravniku ali kirurgu, če veste, da ste nagnjeni h krvavitvam ali se krvavitve po kirurškem posegu pri vas težko obvladajo.

Morda boste prejeli antibiotike ali zdravila proti bolečinam, ki vam bodo pomagala lajšati nekatere neželene učinke.

Pomembno je, da natančno upoštevate rehabilitacijski program, ki vam ga je priporočil zdravnik. Z zdravnikom ali fizioterapevtom se posvetujte, kdaj lahko ponovno začnete izvajati specifične fizične aktivnosti.

Kirurg vam bo posredoval nadaljnje informacije o posebnih zadevah, ki se nanašajo na vas osebno.

Drugi primeri, v katerih zdravila MACI ni mogoče dati

Tudi če vam je kirurg že odvzel majhen vzorec hrustančnih celic (biopsijo), potrebnih za izdelavo vsadka zdravila MACI, **morda ne boste primerni za zdravljenje z zdravilom MACI.**

To se zgodi, če:

- biopsija ni ustrezne kakovosti za izdelavo zdravila MACI za vas,
- celic v laboratoriju ni mogoče vzgojiti,
- razmnožene celice ne izpolnjujejo zahtevanih kriterijev kakovosti.

V teh primerih vas bo vaš kirurg o tem obvestil in morda za vas izbral drugo zdravljenje.

Starejši bolniki

Uporaba zdravila MACI se ne priporoča pri bolnikih, starejših od 65 let z generalizirano degeneracijo hrustanca ali osteoartritisom (boleznijo bolečih in oteklih sklepov).

Otroci in mladostniki

Zdravilo MACI se ne priporoča za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo MACI

Obvestite zdravnika, kirurga ali fizioterapevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Svojega zdravnika ali kirurga vprašajte, katera protibolečinska zdravila lahko varno uporabljate. Dajanje protibolečinskih blokad v sklepe ni priporočljivo.

Nosečnost in dojenje

Varnost uporabe zdravila MACI med nosečnostjo ali dojenjem ni bila dokazana.

Zdravilo MACI se ne priporoča za nosečnice.

Obvestite zdravnika, če ste noseči, ali menite, da bi lahko bili noseči.

Posvetujte se z zdravnikom ali kirurgom, če dojite. Glede na vašo individualno situacijo vam bo zdravnik ali kirurg svetoval, ali naj nadaljujete ali prekinete z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kirurški poseg bo bistveno vplival na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Vožnja in uporaba strojev sta lahko v obdobju rehabilitacije omejeni, v tem obdobju pa morate dosledno upoštevati nasvet zdravnika, kirurga ali fizioterapevta.

3. Kako uporabljati zdravilo MACI

Zdravilo MACI lahko vsadijo le za to vrsto posegov posebej usposobljeni kirurgi.

Usposobljena oseba vam bo odvzela majhno količino krvi (4 ml) za preiskave.

V okviru tega zdravljenja boste imeli **dva kirurška posega**:

1. Med prvim postopkom se odvzame vzorec zdravega hrustančnega tkiva (biopsija) s prizadetega sklepa v postopku **artrotomije** ali **artroskopije**. Kirurg vam bo razložil postopek artrotomije in artroskopije.
Vzorec biopsije se nato pošlje v laboratorij za obdelavo celic. V laboratoriju za obdelavo celic bodo hrustančne celice aseptično (brez klic) razmnožili v mediju, da se poveča število celic, nato pa jih bodo nanесли na sterilno kolagensko membrano, da nastane zdravilo MACI.
2. Končni vsadek zdravila MACI se vrne kirurgu. Nato se v drugem postopku zdravilo MACI vsadi v okvarjen hrustanec v vašem sklepu. Vsadek zdravila MACI se pritrdi s **fibrinskim lepilom**. Fibrinsko lepilo je vrsta lepila, izdelanega iz človeških beljakovin, ki povzročajo strjevanje krvi.

Čas med biopsijo in vsaditvijo zdravila MACI se razlikuje glede na datum postopka in kakovost števila celic v biopsiji. To povprečno traja 6 tednov, vendar pa je mogoče celice zamrzniti za obdobje do 2 let, dokler se s kirurgom ne dogovorite za ustrezen datum operacije. Kirurg bo določil datum za vsaditev.

V redkih primerih v laboratoriju za obdelavo celic ne bodo uspeli izdelati zdravila MACI iz vaših celic. V tem primeru vam bo kirurg svetoval najprimernejši nadaljnji potek.

S kirurgom se boste posvetovali o posebnem rehabilitacijskem programu, ki sledi operaciji.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo MACI neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko boste prejeli zdravilo MACI, boste morda kmalu po vsaditvi začutili neželene učinke. Ti učinki se bodo sčasoma zmanjšali.

Zdravnik vam lahko da druga zdravila, kar pomaga zmanjšati morebitne neželene učinke (glejte poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Zapleti so lahko povezani z zdravilom MACI ali s kirurškim postopkom ali z obema. Zapleti, ki so v splošnem povezani z operacijo kolena, lahko vključujejo globoko vensko trombozo (krvne strdke v globokih venah) in pljučni embolizem (krvni strdek v pljučih zaradi zamažitve pljučne arterije). **Če opazite katero koli od naslednjih stanj, se nemudoma posvetujte z zdravnikom**, saj so lahko to simptomi krvnega strdka:

- težko dihanje, bolečine v prsih in razbijanje srca (palpitacije),
- otekanje noge, bolečina v nogi in rdečica.

Tveganja, povezana z vsaditvijo zdravila MACI:

Naslednji **občasni** neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov:

- pretirana rast hrustanca,
- vsadek se lahko povsem ali delno odcepi od okvare v sklepu. Morda bo potreben dodatni poseg, da se to popravi.

Tveganja, povezana z artrotomijo, artroskopijo ali zdravilom MACI

Vsi kirurški posegi so povezani z določenim tveganjem. Kirurg vam bo razložil tveganja. Naslednji **redki** neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov:

- okužba,
- vnetje,
- bolečina po operaciji,
- krvavitev v sklepu,
- togost/otrplost sklepa,
- oteklost sklepa,
- vročina.

Kirurg ali anesteziist vam bosta razložila tveganja, povezana s postopki, ter morebitna dodatna tveganja, ki so pri vas možna zaradi vaše zdravstvene zgodovine ali trenutnega zdravstvenega stanja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, kirurgom ali fizioterapevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MACI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zdravila MACI ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli in posodici poleg oznake EXP.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Do začetka uporabe shranjujte v zunanji ovojnini pri temperaturi do 37 °C do začetka uporabe.

Zdravilo MACI morate porabiti v roku 6 dni od datuma sprostitve.

Razlit ali odpadni material odstranite kot kirurški odpadni material v skladu z lokalno prakso.

Ker vam bodo to zdravilo vsadili med operacijo kolena, je bolnišnično osebje odgovorno za pravilno shranjevanje zdravila pred in med uporabo kot tudi za ustrezno odstranitev.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MACI

Zdravilna **učinkovina** zdravila MACI je sestavljena iz viabilnih avtolognih humanih hrustančnih celic na 14,5 cm² veliki kolagenski membrani tipa I/III, z gostoto med 0,5 in 1 milijonom celic na cm².

Druge **sestavine zdravila** so Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu (DMEM) s 4-(2-hidroksietil)piperazin-1-etansulfonska kislina natrijem (HEPES).

Izgled zdravila MACI in vsebina pakiranja

Vsadek je neprozorna, belkasta membrana, na voljo v 18-mililitrski brezbarvni raztopini v posodici.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Kopenhagen K, Danska

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Med prvim postopkom se odvzame vzorec zdravega hrustančnega tkiva (biopsija) iz prizadetega sklepa v postopku artrotomije ali artroskopije.

Vzorec biopsije se nato pošlje v laboratorij za obdelavo celic. V laboratoriju za obdelavo celic hrustančne celice aseptično razmnožijo v mediju, da se poveča število celic, nato pa se nanesejo na sterilno kolagensko membrano, da nastane zdravilo MACI.

Zdravilo MACI bo vrnjeno kirurgu. Zdravilo MACI se bo vsadilo v okvarjen hrustanec prizadetega sklepa v drugem postopku. Vsadek zdravila MACI se pritrdi s fibrinskim lepilom.

Časovni razmik med odvzemom biopsije in vsaditvijo zdravila MACI se razlikuje glede na logistične dejavnike in glede na kakovost in število celic, pridobljenih v biopsiji. To povprečno traja 6 tednov, vendar pa je mogoče celice shraniti z liofilizacijo za obdobje do 2 let, dokler se kirurg in bolnik ne dogovorita za ustrezen dan za operacijo.

Kirurg bo določil dan za ponovno vsaditev zdravila MACI v dogovoru z imetnikom dovoljenja za promet ali njegovim lokalnim predstavnikom. V redkih primerih imetnik dovoljenja za promet ne bo uspel izdelati vsadka zdravila MACI iz razpoložljivih celic. V tem primeru bo kirurg bolniku svetoval najprimernejši nadaljnji potek.

Za več informacij glejte priročnik za kirurške tehnike.