

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MACI 500.000 til 1.000.000 celler/cm² implantationsmatrix

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert implantat indeholder matrix-applicerede karakteriserede dyrkede autologe chondrocytter.

2.1 Generel beskrivelse

Karakteriserede levedygtige autologe chondrocytter dyrket *ex vivo*, som udtrykker chondrocyt-specifikke genmarkører, anbragt på en CE-mærket type I/III-kollagenmembran, udvundet fra svin.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver implantationsmatrix består af karakteriserede autologe chondrocytter på en 14,5 cm² type I/III kollagenmembran med en tæthed på 500.000 til 1.000.000 celler per cm². Kirurgen skal tilpasse implantatet til defektens størrelse og form.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Implantationsmatrix.

Implantatet er en uigennemsigtig, off-white membran med chondrocytter, leveret i 18 ml farveløs opløsning i en skål.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

MACI er indiceret til reparation af symptomatiske bruskdefekter i knæet, der går helt igennem brusk (grad III og IV på *Modified Outerbridge Scale*), på 3-20 cm² hos voksne patienter med et fuldt udviklet skelet.

4.2 Dosering og administration

MACI er kun beregnet til autolog anvendelse.

MACI skal administreres af en kirurg, som er specialuddannet og kvalificeret i brugen af MACI.

Dosering

Mængden af administreret MACI afhænger af bruskdefektens størrelse (overflade i cm²). Den behandlende kirurg klipper implantationsmatrixen, så den svarer til defektens størrelse og form, for at sikre, at det beskadigede område er helt dækket, og den implanteres med celledelen nedad. Den administrerede dosis svarer til 500.000 til 1.000.000 autologe celler/cm² implantationsmatrix.

Særlige populationer

Ældre personer (over 65 år gamle)

Brugen af MACI i denne aldersgruppe er ikke undersøgt. Anvendelse af MACI hos ældre patienter med generaliseret degeneration af brusk eller osteoartrose anbefales ikke.

Pædiatrisk population

MACIs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til implantation.

Defekten skal kun debrideres ned til den subkondrale knogleplade og ikke gennem den. Blødning gennem den subkondrale knogleplade skal undgås, men hvis blødning forekommer, skal den bringes under kontrol. Adrenalin eller fibrinklæber (se pkt. 4.5), appliceret sparsomt direkte på blødningsstedet, er egnede hæmostatika.

Implantation af MACI udføres under anvendelse af sterile kirurgiske teknikker og kræver både klargøring af defekten og anvendelse af fibrinklæber på defektens bund og kant for at sikre, at implantatet sidder godt fast. Nogle få afbrudte absorberbare suturer kan også anvendes til at give ekstra sikkerhed, hvis kirurgen skønner det nødvendigt.

Implantationen skal efterfølges af en passende genoptræningsplan (se pkt. 4.4).

For instruktioner om fremstilling og håndtering af MACI, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller svineprodukter eller eventuelle reststoffer fra fremstillingen af MACI inklusive okseserum, samt gentamicin.
- Svær osteoartrose i knæet.
- Inflammatorisk arthritis, inflammatorisk ledsygdom eller medfødte koagulationsforstyrrelser, som ikke er korrigeret.
- Patienter med en femoral epifyseskive, der endnu ikke er helt lukket.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

MACI er et autologt implantat og må kun administreres til den patient, som det er fremstillet til. Implantation af MACI skal udføres under artrotomi under sterile forhold. Der er begrænset erfaring med applikation af MACI i knæet under artroskopi, men artroskopiske teknikker kan anvendes til at applicere MACI efter den behandlende læges skøn.

Forholdsregler vedrørende brugen

Behandling af patienter med lokal inflammation eller aktiv infektion i knogle, led og omgivende bløddelsvæv skal midlertidigt udsættes, indtil dokumenteret sygdomsfrihed.

I pivotalstudiet af MACI blev patienter ekskluderet, hvis de havde kendt osteoartrose (Kellgren-Lawrence grad 3 eller 4) i det pågældende knæ eller samtidig inflammatorisk sygdom.

For at skabe gunstige forhold for healing skal samtidige patologiske tilstande klarlægges før eller samtidig med implantationen af MACI. Disse omfatter:

- Meniskpatologi: ustabil eller overrevet menisk kræver reparation, udskiftning eller partiel meniskfjernelse. MACI anbefales ikke til patienter med total menisektomi, medmindre en ny menisk kan indopereres ved en planlagt eller samtidig menisktransplantation.
- Manglende stabilitet af korsbånd: der må ikke være for stor løshed i leddet. Både forreste og bageste korsbånd skal være stabile eller gennemgå rekonstruktion for at reducere forskydningskræfter og rotationsspændinger på tværs af leddet.
- Fejlstilling: det tibio-femorale led skal være i korrekt stilling. Abnorm varus- eller valgusbelastning af det tibio-femorale led kan kompromittere implantatet og bør håndteres med korrigerende osteotomi eller lignende procedure. Ved behandling af defekter i trochlea og patella skal abnorm patellasporing korrigeres før eller samtidig med MACI-implantationen.

Post-operativ blødning i leddet forekommer hovedsagelig hos patienter, som er prædisponerede for blødning eller ved insuffICIENT kirurgisk blødningskontrol. Patientens hæmostasefunktion skal screenes før operation. Tromboseprofylakse skal administreres i henhold til lokale retningslinjer.

Lokale retningslinjer for antibiotikaprofylakse i forbindelse med ortopædkirurgi skal følges.

På grund af begrænset erfaring anbefales det ikke at bruge MACI i andre led end knæet.

MACI afsendes efter en valideret hurtig mikrobiel sterilitetsanalyse for at bekræfte fravær af mikrobiel vækst. Endelige sterilitetstestresultater forefindes ikke på forsendelsestidspunktet. Hvis der findes positive dyrkningsresultater, kontaktes den behandlende læge for at diskutere enten aflysning af implantationen eller en handlingsplan baseret på de patientspecifikke omstændigheder og en vurdering af risikoen.

Genoptræning

Kontrolleret fysioterapi, herunder tidlig mobilisering, øvelser indenfor bevægeradius og delvis vægtbelastning anbefales så hurtigt som muligt for at fremme modning af transplantatet og for at mindske risikoen for postoperative tromboemboliske hændelser samt stivhed i leddet. Efter implantationen skal patienten følge et hensigtsmæssigt styret, trinvist genoptræningsprogram i henhold til anbefalinger fra den behandlende læge på grundlag af MACI-genoptræningsvejledningen. Dette skal omfatte specificeret eller trinvis fysisk aktivitet for at mindske risikoen for artrofibrose og gradueret delvis vægtbelastning. Genoptagelse af idrætsaktivitet skal foregå på et individuelt grundlag i samråd med sundhedspersonale.

Tilfælde, hvor MACI ikke kan leveres

I nogle tilfælde kan det forekomme, at patientens chondrocytter ikke kan opformeres, eller at frigivelseskriterierne (se pkt. 6.6) ikke er opfyldt på grund af dårlig biopsikvalitet, patientkarakteristika eller produktionssvigt. Det kan derfor ske, at MACI ikke kan leveres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Fibrinklæber, der indeholder formaldehyd, må ikke anvendes sammen med MACI, da formaldehyd er toksisk for chondrocytterne.

Orale analgetika anbefales til postkirurgisk smertelindring, hvorimod intraartikulær indgift af analgetika ikke kan anbefales, da studier har påvist skadelige virkninger på ledbrusk og chondrocytter efter eksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra graviditeter, hvor kvinden har været eksponeret for MACI. Konventionelle studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet anses ikke for at være relevante i betragtning af lægemidlets art og den påtænkte kliniske anvendelse. I betragtning af den lokale anvendelse af lægemidlet forventes MACI ikke at have nogle skadelige virkninger på graviditet. Da MACI imidlertid implanteres i forbindelse med invasive kirurgiske teknikker, anbefales det ikke under graviditet.

Amning

Der findes ingen data om brug af MACI under amning. I betragtning af den lokale anvendelse af præparatet forventes MACI ikke at forårsage nogen uønskede virkninger hos det diende spædbarn. Da MACI imidlertid implanteres i forbindelse med invasive kirurgiske teknikker, skal der træffes beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes under hensyn til de behandlingsmæssige fordele for kvinden og risikoen for spædbarnet.

Fertilitet

Der findes ingen data på, hvilken indvirkning behandling med MACI kan have på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Da MACI implanteres i forbindelse med kirurgi, påvirker implantation i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I genoptræningsperioden, der følger efter behandlingen med MACI, skal patienterne rådspørge deres behandlende læge og følge dennes råd.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Baseret på eksponering af over 6.000 patienter for MACI-behandling i knæet kan der ses komplikationer i forbindelse med artrotomiproceduren, generelle komplikationer relateret til det kirurgiske indgreb, til andre patologiske tilstande i knæet (såsom ligament eller menisk) eller til biopsitagning. Komplikationer relateret til knæoperationer generelt kan desuden omfatte dyb venetrombose og lungeemboli. Andre komplikationer er identificeret at have en årsagssammenhæng med MACI. Følgende vigtige risici er identificeret som værende relateret til enten MACI eller perioperative komplikationer:

Relateret til MACI:

- Symptomatisk transplantathypertrofi
- Delaminering af transplantatet (komplet eller partiel, kan muligvis føre til løse dele i leddet eller transplantatsvigt)

Peri-operative komplikationer relateret til kirurgisk indgreb i knæet:

- Ledblødning
- Artrofibrose
- Lokaliseret inflammation på operationsstedet
- Lokaliseret infektion på operationsstedet
- Tromboemboliske hændelser

Skema over bivirkninger

Bivirkninger er angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Infektøs arthritis Sårinfektion Lokaliseret infektion
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artrofibrose Synovitis Tendonitis Ledblødning Artralgi Ledeffusion Hævelse i led Stivhed i led Knogleødem Mindsket bevægelighed af led
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Inflammation Hypertermi Pyreksi Ødem på implantationsstedet
Undersøgelser		Forhøjet C-reaktivt protein
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Transplantatdelaminering Transplantatkomplikation Transplantathypertrofi	Tab af transplantat Bruskskade

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Transplantatdelaminering:

Transplantatdelaminering er en hel eller delvis løsning af transplantatet fra den subkondrale knogle og den omgivende brusk. En total transplantatdelaminering er en alvorlig komplikation, og patienten kan opleve fastlåsning, smerte og hævelse efter en akut distorsion af knæet.

Risikofaktorer for transplantatdelaminering kan omfatte, men er ikke begrænset til, dårlig patient-udvælgelse, utilstrækkelig overholdelse af anbefalet kirurgisk teknik, mangelfuld håndtering af samtidige patologiske tilstande, mangelfuld overholdelse af genoptræningsprotokollen eller postoperativt traume i knæet.

Transplantathypertrofi:

Symptomatisk transplantathypertrofi er en komplikation, der kan forekomme med MACI.

Symptomer kan være låsning eller smerte. Der er ingen kendte risikogrupper eller specifikke risikofaktorer for transplantathypertrofi hos patienter, der behandles med MACI. Debridering af hypertrofisk væv under artroskopi kan være nødvendig hos disse patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lægemidler til sygdomme i bevægeapparatet, ATC-kode: M09AX02

Der er ikke foretaget kliniske farmakologiske studier med MACI. Aktuell klinisk og ikke-klinisk evidens tyder på, at applikation af autologe chondrocytter på kollagenmembranen fremmer proliferation og gendifferentiering af de anbragte celler og kan resultere i syntese af hyalinlignende væv til bruskreparation.

MACI er undersøgt i et parallelt, randomiseret, åbent studium hos 144 patienter med Outerbridge grad III eller IV fokale bruskdefekter på 3-20 cm² (median 4 cm²) i knæet. Tooghalvfjerds patienter fik MACI, og 72 blev behandlet med mikrofraktur. Den mediane patientalder var 34 til 35 år (interval: 18 til 54 år), og det gennemsnitlige *body mass index* var 26. Størstedelen af patienterne havde tidligere gennemgået mindst en ortopædisk knæoperation. MACI var superior til mikrofraktur med hensyn til forbedring af smerte og funktion i henhold til KOOS-skalaen (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*). Se responshyppigheder i Tabel 1 nedenfor.

Fire patienter havde behandlingssvigt i mikrofraktur-armen *versus* en i MACI-armen. Der blev ikke observeret nogen signifikante forskelle i de strukturelle markører for bruskreparation mellem de to behandlingsformer vurderet ud fra *International Cartilage Repair Society* (ICRS) II totalscore for histologisk biopsivurdering og defektfyldningsscore vurderet med MR.

Tabel 1: KOOS-responsrate*: Fuldt analysesæt

n (%)	MACI N=72	Mikrofraktur N=72	p-værdi
Besøg 10 (uge 104)			
Stratificeret efter center			
Respons	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Ikke respons	9 (12,50)	20 (27,78)	
Mangler	0	3 (4,17)	
Besøg 10 (uge 104)			
Ikke stratificeret			
Respons	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Ikke respons	7 (9,72)	18 (25,00)	
Mangler	3 (4,17)	6 (8,33)	

* KOOS-responsrate: Responset defineres som en forbedring af *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* i forhold til *baseline* på mindst 10 point på en skala til 100.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med MACI hos pædiatriske patienter under 18 år til reparation af symptomatiske bruskdefekter i knæet (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ikke udført typiske kliniske farmakokinetiske studier (ADME) med MACI. MACIs farmakokinetik er relateret til resorption af kollagenmembranen, en proteolytisk proces udført af celler i nærheden af defekterne. Membranen resorberes i månederne efter implantationen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ikke-kliniske data baseret på implantation af MACI hos kaniner og heste viser ingen speciel risiko for mennesker.

Ikke-kliniske *in vitro* studier har vist, at kollagenmembranen ikke er cytotoxisk, mutagen, reaktiv (kort- og langtidsimplantation), sensibiliserende og toksisk (akut systemisk), og at den har negligeable irritative egenskaber.

Et kaninstudium viste, at der 3 måneder efter implantation var et minimalt antal inflammatoriske celler til stede i nærheden af defekten, med variabel kondrogenese. I et hestestudium observeredes der efter 3 måneder tegn på et mindre inflammatorisk respons, kendetegnet ved et let øget synovialvæskedvolumen og en mindre lymfeansamling i synovium. Efter 6 måneder var disse signaler aftaget, hvilket resulterede i et normalt synovialt udseende. Der var ingen indikationer på en kraftig inflammatorisk reaktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM; vandfrit calciumchlorid, ferrinitratnonahydrat, kaliumchlorid, vandfrit magnesiumsulfat, natriumchlorid, natriumhydrogencarbonat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, D-glucose, L-argininhydrochlorid, L-cystinhydrochlorid, L-glutamin, glycin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-isoleucin, L-leucin, L-lysinhydrochlorid, L-methionin, L-phenylalanin, L-serin, L-threonin, L-tryptophan, dinatrium-L-tyrosindihydrat, L-valin, D-calciumpantothenat, cholinchlorid, folinsyre, i-inositol, nicotinamid, riboflavin, thiaminhydrochlorid, pyridoxinhydrochlorid) med natriumsaltet af 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ethansulfonsyre (HEPES), saltsyre eller natriumhydroxid til pH-justering og natriumchlorid til justering af osmolalitet.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

6 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Behold MACI i den ydre emballage, indtil det skal bruges. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Opbevar forsendelsesboksen på et sted med temperatur under 37 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

MACI sendes i specialfremstillede, sterile, forseglede skåle af klar polystyren.

Hver skål indeholder 1 implantationsmatrix, der holdes på plads af en grøn polycarbonat x-ring, og er lukket med et grønt polycarbonatlåg til forsendelse.

Hver skål er forseglet i en gammabestrålet, klar plastpose.

MACI leveres i 1 til 2 skåle, som er placeret i en 95 kPa-pose (ydre pose) med absorberende materiale til transport.

Denne pakke er indelukket i en ydre emballage, som er isoleret med omgivende gelpakker.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Under den første procedure udtages en prøve af sundt bruskvæv (en biopsi) fra det berørte led under en artrotomi eller artroskopi.

Biopsien sendes til vævscentret. På vævscentret dyrkes bruskcellerne aseptisk i kultur for at øge antallet af celler, og de anbringes på en CE-mærket type I/III kollagenmembran udvundet fra svin for at fremstille MACI. MACI frigives efter positive resultater af analyser, som vurderer chondrocytternes levedygtighed, identitet, potens, minimum-celleantal, endotoxin, sterilitet før frigivelse og mykoplasma.

MACI sendes til behandlingsstedet. På dette tidspunkt implanteres MACI i bruskdefekten i det berørte led ved en ny procedure. MACI-implantatet fastgøres ved hjælp af en fibrinklæber.

Perioden mellem biopsitagning og MACI-implantation kan variere afhængigt af logistiske faktorer samt af kvaliteten og antallet af celler fra biopsien. Den korteste periode er 6 uger, men cellerne kan også kryopræserves og oplagres i op til 24 måneder, indtil en operationsdato er fastsat.

Kirurgen planlægger datoen for MACI-implantation i samråd med indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) eller dennes lokale repræsentant. I sjældne tilfælde kan MAH ikke fremstille et MACI-implantat ud fra de tilgængelige celler. Hvis det sker, skal kirurgen rådgive patienten om, hvad der bedst kan gøres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for hospitalsaffald.

Se vejledningen i operationsteknik for yderligere information.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 København K
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/847/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juni 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danmark

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danmark

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe, og er forbeholdt brug på særlige, specialiserede afdelinger (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal opnå accept af indholdet og leveringen af uddannelsesprogrammet hos den relevante nationale myndighed forud for lanceringen af MACI i den pågældende medlemsstat. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forud for distribution af præparatet til en/et bestemt klinik/hospital sikre, at alle kirurger og andet sundhedspersonale, der er involveret i håndteringen og administrationen af MACI eller dets komponenter, såvel som dem, der er involveret i opfølgningen af patienter, der er blevet behandlet med MACI på hospitalet/klinikken, modtager undervisningsmaterialet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre sporbarheden af hvert implantat ved hjælp af entydige identifikationsnumre, der tildeles hver biopsi (biopsi-id-nummer), membran og færdige MACI-præparat (MAH-id-nummer), som beskrevet i risikostyringsplanen.

Undervisningsmaterialet for sundhedspersonalet skal indeholde følgende komponenter:

- Produktresumé
- Undervisningsmateriale om kirurgiske procedurer
- Undervisningsmateriale om passende opfølgning

Undervisningsmaterialet til kirurger og andet sundhedspersonale, som medvirker i den kirurgiske behandling af patienter, der får MACI, skal omfatte følgende vigtige oplysninger:

- Vejledning i udvælgelse af egnede patienter til MACI-behandling og vigtigheden af kun at bruge MACI til den godkendte indikation
- Vigtigheden af at forklare patienterne:
 - De risici, der er forbundet med de kirurgiske procedurer og MACI
 - Nødvendigheden af klinisk opfølgning
 - Nødvendigheden af genoptræning efter ledbruskreparation
- Nødvendigheden af at screene donorer ved hjælp af patientspørgeskemaer og at udføre laboratorieundersøgelser for hepatitis C, hepatitis B, HIV og syfilis
- Oplysninger om udtagning af biopsi og opbevaring og håndtering af den udtagne biopsi
- At MACI er et autologt præparat og kun må administreres til den patient, som biopsien er taget fra. Oplysninger om modtagelse, opbevaring og håndtering af MACI og klargøring til implantation, inklusive krydstjek af patientoplysninger og biopsi-id- og MACI-id-numre
- Oplysninger om implantationsproceduren
- Oplysninger om passende bortskaffelse af MACI-implantatoverskud eller ubrugte MACI-implantater
- Oplysninger om, hvordan man kan genkende tegn og symptomer på vigtige identificerede eller potentielle risici forbundet med præparatet
- Oplysninger om klinisk opfølgning

Undervisningsmaterialet til sundhedspersonale, der er involveret i opfølgningen af patienter, som er behandlet med MACI, skal indeholde følgende vigtige oplysninger:

- Nødvendigheden af genoptræning efter ledbruskreparation
- Oplysninger om, hvordan man kan kende tegn og symptomer på vigtige identificerede eller potentielle risici forbundet med præparatet
- Oplysninger om genoptræningsprogrammet

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDEREMBALLAGE, YDERPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MACI 500.000 - 1.000.000 celler/cm² implantationsmatrix
Matrix-applicerede karakteriserede dyrkede autologe chondrocytter

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe chondrocytter på en 14,5 cm² type I/III kollagenmembran, med en tæthed på mellem 500.000 og 1.000.000 celler per cm²

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer:
Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) med natriumsaltet af 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ethansulfonsyre (HEPES)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Implantationsmatrix.
1 til 2 implantationsmatricer.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til implantation.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

Anv. inden:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Skal opbevares ved temperaturer under 37 °C i yderemballagen, indtil det skal bruges.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for hospitalsaffald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 København K
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/847/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot: {Lotnummer}
Biopsi: {Biopsinr.}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**SKÅL****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

MACI 500.000 - 1.000.000 celler/cm² implantationsmatrix

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

Anv. inden:

4. BATCHNUMMER

Lot: {Lotnummer}

Patient: (navn - fødselsdato {DD.Mmm.ÅÅÅÅ})

Biopsi: {Biopsinr.}

Matrix: 1/1

Matrix: 1/2

Matrix: 2/2

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 implantationsmatrix.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
MACI 500.000 til 1.000.000 celler/cm² til implantation

Matrix-applicerede karakteriserede dyrkede autologe chondrocytter

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, kirurgen eller fysioterapeuten, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, kirurgen eller fysioterapeuten, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får MACI
3. Sådan får du MACI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

MACI anvendes til voksne til at reparere bruskskader i knæleddet. Brusk er væv, som findes i alle led i kroppen; det beskytter knogleenderne og bevirker, at leddene bevæger sig smidigere.

MACI er et implantat bestående af en kollagenmembran, der er udvundet fra grise. Membranen indeholder dine egne bruskceller (kaldet autologe chondrocytter) og planteres i dit knæ. "Autolog" betyder, at dine egne celler anvendes til fremstillingen. De er udtaget fra dit knæ (ved en biopsi) og dyrket uden for kroppen.

2. Det skal du vide, før du får MACI

Du må ikke få MACI:

- hvis du er allergisk over for MACI eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6), svineprodukter (stammende fra grise), okseserum (et protein stammende fra køer) eller gentamicin (et antibiotikum)
- hvis du har svær slidgigt i knæet (ledsygdom, der medfører smerter og hævelse)
- hvis du i øjeblikket lider af inflammatorisk arthritis eller inflammatorisk ledsygdom i knæet
- hvis du har en kendt, ubehandlet blødersygdom
- hvis dine epifyseskiver ved knæet endnu ikke er helt lukkede.

Advarsler og forsigtighedsregler

Dit MACI-implantat er specialfremstillet til dig og må ikke administreres til en anden patient.

MACI skal implanteres i et forholdsvis sundt led. Det betyder, at andre problemer i leddet skal udbedres før eller under MACI-implantationen.

Hvis du pludseligt får eller for nyligt har haft en **knogle- eller ledinfektion**, skal din behandling med MACI udsættes, indtil din læge skønner, at du er rask.

Fortæl din læge eller kirurg, hvis du ved, at du er disponeret for blødning eller dårlig blødningskontrol efter operationer.

Du vil muligvis også få antibiotika eller smertestillende midler for at hjælpe med at reducere nogle af bivirkningerne.

Det er vigtigt, at du nøje følger det genoptræningsprogram, lægen har anvist. Du skal diskutere med din læge eller fysioterapeut, hvornår du kan genopstarte specifikke fysiske aktiviteter.

Din kirurg vil give dig yderligere oplysninger om eventuelle særlige overvejelser, der gælder i dit tilfælde.

Andre situationer, hvor MACI ikke kan gives

Selv hvis kirurgen allerede har taget en lille prøve af bruskceller (en biopsi), som er nødvendig for at fremstille MACI-implantatet, **er det muligt, at du ikke vil være kvalificeret til behandling med MACI.**

Det er tilfældet:

- hvis biopsien er af utilstrækkelig kvalitet til at fremstille MACI til dig
- hvis cellerne ikke kan dyrkes på laboratoriet
- hvis de dyrkede celle ikke opfylder alle kvalitetskravene.

I sådanne situationer vil din kirurg blive underrettet og vil muligvis være nødt til at vælge en alternativ behandling til dig.

Ældre personer

MACI anbefales ikke til ældre patienter over 65 år med generel nedbrydning af brusken eller osteoarthritis (sygdom i leddene med smerte og hævelse).

Børn og unge

MACI anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med MACI

Fortæl det altid til din læge, kirurg eller fysioterapeut, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Bed din læge eller kirurg om yderligere oplysninger om, hvilken smertestillende medicin det er forsvarligt at bruge.

Indsprøjtning af smertestillende medicin i leddet anbefales ikke.

Graviditet og amning

Det er ikke blevet vist, at det er sikkert at bruge MACI under graviditet og amning.

MACI anbefales ikke til gravide kvinder.

Fortæl din læge eller kirurg, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

Tal med din læge eller kirurg, hvis du ammer. Afhængigt af din særlige situation vil din læge eller kirurg rådgive dig om, hvorvidt du skal fortsætte med at amne eller stoppe.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Den kirurgiske procedure vil i væsentlig grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vil muligvis være begrænset under genoptræningsperioden, og du skal nøje følge din læges, kirurgs eller fysioterapeuts råd i denne periode.

3. Sådan får du MACI

MACI må kun implanteres af kirurger, som er specialuddannet i denne type operation.

En person, som er kvalificeret til det, vil udtage en lille mængde blod (4 ml) med henblik på undersøgelse.

Du skal gennemgå **to kirurgiske procedurer** for at kunne få denne behandling:

1. Under den første procedure tages en prøve af sundt bruskvæv (en biopsi) fra det berørte led under **artrotomi** eller **artroskopi**. Din kirurg vil forklare, hvad artrotomi og artroskopi er.

Biopsien fremsendes til vævscentret. På vævscentret vil dine bruskceller blive dyrket aseptisk (fri for bakterier) i kultur for at øge antallet af celler. Derefter anbringes cellerne på en steril kollagenmembran for at fremstille MACI.

2. Det endelige MACI-implantat sendes tilbage til din kirurg. MACI vil derpå blive implanteret i bruskdefekten i dit led ved en anden procedure. MACI-implantatet fastgøres ved hjælp af en **fibrinklæber**. En fibrinklæber er en slags lim, der er fremstillet af koagulerende proteiner fra menneskeblod.

Perioden mellem din biopsi og implantationen af MACI kan variere alt efter proceduredatoen og kvaliteten og antallet af celler i biopsien. I gennemsnit vil der gå 6 uger. Cellerne kan imidlertid også nedfryses og opbevares i op til 2 år, indtil du og din kirurg finder en passende dato til operationen. Din kirurg vil planlægge implantationsdatoen.

I sjældne tilfælde kan vævscentret ikke fremstille MACI ud fra dine celler. Hvis det sker, vil din kirurg rådgive dig om, hvad der er den bedste løsning for dig.

Din læge vil diskutere det specifikke genoptræningsprogram, som du skal følge efter operationen.

4. Bivirkninger

MACI kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du får MACI, kan du opleve bivirkninger hurtigt efter implantationen. Disse bivirkninger vil gradvist mindskes med tiden.

Din læge vil muligvis give dig anden medicin for at reducere eventuelle bivirkninger (se punkt 2 ”Advarsler og forholdsregler”).

Der kan være komplikationer forbundet med MACI, med det kirurgiske indgreb eller med begge dele. Komplikationer forbundet med knækirurgi generelt kan inkludere dyb venetrombose (blodprop i en dyb vene) og lungeemboli (blodprop i lungen forårsaget af en blokering af en lungearterie). **Hvis du**

bemærker noget af følgende, skal du straks kontakte din læge, da det kan være symptomer på en blodprop:

- Vejtrækningsbesvær, smerter i brystet og hjertebanken
- Hævede ben, smerter i benene og rødme

Risici forbundet med implantation af MACI:

Følgende **ikke almindelige** bivirkninger kan påvirke op til 1 ud af 100 personer:

- for kraftig bruskvækst
- transplantatet kan løsne sig helt eller delvist fra defekten i leddet. Du vil muligvis få brug for yderligere en operation for at udbedre dette.

Risici forbundet med artrotomi eller artroskopi eller MACI

Alle kirurgiske procedurer indebærer en vis risiko. Din kirurg kan forklare dig disse. Følgende **sjældne** bivirkninger kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer:

- infektion
- vævsirritation eller en betændelseslignende reaktion (inflammation)
- postoperativ smerte
- blødning i leddet
- stivhed eller følelsesløshed i leddet
- hævet led
- feber

Din kirurg eller narkoselæge vil forklare dig, hvilke risici der er forbundet med procedurerne, samt eventuelle yderligere risici, der gælder specielt for dig på grund af din sygehistorie og nuværende helbredsstatus.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, kirurg eller fysioterapeut. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: [sst@sst.dk](mailto:ssst@sst.dk)

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke MACI efter den udløbsdato, der står på yderemballagen og skålen efter Anv. inden.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Skal opbevares ved temperaturer under 37 °C i den ydre emballage, indtil det skal bruges.

MACI skal anvendes inden for 6 dage efter frigivelsesdatoen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for hospitalsaffald.

Da præparatet vil blive anvendt under din knæoperation, har hospitalet personalet ansvaret for korrekt opbevaring af præparatet både før og under brug, såvel som for korrekt bortskaffelse.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

MACI indeholder

Aktivt stof: MACI indeholder levedygtige autologe humane bruskceller på en 14,5 cm² type I/III kollagenmembran med en tæthed på mellem 0,5 og 1 million celler per cm².

Øvrige indholdsstoffer: *Dulbecco's Modified Eagles Medium* (DMEM) med natriumsaltet af 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ethansulfonsyre (HEPES).

Udseende og pakningsstørrelser

Implantatet er en uigennemsigtig, off-white membran, der leveres i 18 ml farveløs opløsning i en skål.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 København K, Danmark

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Under den første procedure tages en prøve af sundt bruskvæv (en biopsi) fra det berørte led under en artrotomi eller artroskopi.

Biopsien fremsendes til vævscentret. På vævscentret dyrkes bruskcellerne aseptisk i kultur for at øge antallet af celler, og de anbringes på en steril kollagenmembran for at fremstille MACI.

MACI sendes tilbage til kirurgen. På dette tidspunkt implanteres MACI i bruskdefekten i det berørte led via en ny procedure. MACI-implantatet fastgøres ved hjælp af en fibrinklæber.

Perioden mellem biopsitagning og MACI-implantation kan variere afhængigt af logistiske faktorer og kvaliteten og antallet af celler fra biopsien. Det vil dog i gennemsnit være 6 uger, idet celler dog også kan kryopræserves og opbevares i op til 2 år, indtil patient og kirurg har aftalt en passende operationsdato.

Kirurgen planlægger datoen for implantation i samråd med indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) eller dennes repræsentant. I sjældne tilfælde kan MAH ikke fremstille et MACI-implantat ud fra de tilgængelige celler. Hvis det sker, vil kirurgen rådgive patienten om, hvad der bedst kan gøres.

Se vejledningen i operationsteknik for yderligere information.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret