

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MACI 500.000 bis 1.000.000 Zellen/cm² Matrix zur Implantation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Implantat enthält matrixgekoppelte, kultivierte und charakterisierte, autologe Chondrozyten.

2.1 Allgemeine Beschreibung

Charakterisierte, vitale, autologe, *ex vivo* expandierte Chondrozyten, die chondrozytenspezifische Markergene exprimieren und auf eine aus Schweinen gewonnene, CE-zertifizierte Typ-I/III-Kollagenmembran aufgebracht wurden.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Matrix zur Implantation besteht aus charakterisierten, autologen Chondrozyten in einer Dichte von 500.000 bis 1.000.000 Zellen/cm² auf einer 14,5 cm² großen Typ-I/III-Kollagenmembran und muss vom Chirurgen entsprechend der Größe und Form des Defekts zugeschnitten werden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Matrix zur Implantation.

Das Implantat ist eine undurchsichtige, weißgraue, mit Chondrozyten besiedelte Membran, die in einer Schale mit 18 ml farbloser Lösung geliefert wird.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MACI ist indiziert für die Wiederherstellung symptomatischer Vollschicht-Knorpeldefekte des Knies (Grad 3 und 4 auf der modifizierten Outerbridge-Skala) mit einer Größe von 3-20 cm² bei erwachsenen Patienten mit geschlossener Wachstumsfuge.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

MACI ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt.

MACI muss von einem speziell für die Anwendung von MACI geschulten und qualifizierten Chirurgen angewendet werden.

Dosierung

Die angewendete Menge von MACI hängt von der Größe (Oberfläche in cm²) des Knorpeldefekts ab. Die Matrix zur Implantation wird vom behandelnden Chirurgen auf die Größe und Form des Defekts

zugeschnitten, um sicherzustellen, dass die geschädigte Stelle vollständig abgedeckt ist, und dann mit der zellbesiedelten Seite nach unten implantiert. Die angewendete Dosis entspricht 500.000 bis 1.000.000 autologen Zellen/cm² Matrix zur Implantation.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Anwendung von MACI wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht. Die Anwendung von MACI bei älteren Patienten mit allgemeiner Knorpeldegeneration oder Osteoarthritis wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MACI bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

MACI darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit offener Wachstumsfuge nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur Implantation.

Das Defektbett sollte nur bis zur subchondralen Knochenplatte und nicht durch sie hindurch debridiert werden. Blutungen durch die subchondrale Knochenplatte sollten vermieden und müssen bei Auftreten kontrolliert werden. Epinephrin oder sparsam direkt auf die Blutungsstellen aufgetragener Fibrinkleber (siehe Abschnitt 4.5) sind geeignete Hämostatika.

Die Implantation von MACI erfolgt mit aseptischen chirurgischen Techniken und erfordert sowohl die Präparation des Defektbetts als auch das Auftragen von Fibrinkleber auf die Basis und den Rand des Defekts, um das Implantat zu fixieren. Nach Ermessen des Chirurgen können zur zusätzlichen Fixierung einige resorbierbare Einzelknopfnähte gesetzt werden.

Im Anschluss an die Implantation sollte eine angemessene Rehabilitation durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Vorbereitung und Handhabung von MACI siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Produkte vom Schwein oder Rückstände aus der Herstellung von MACI, einschließlich Rinderserum und Gentamicin.
- Schwere Osteoarthritis des Knies.
- Entzündliche Arthritis, entzündliche Gelenkerkrankung oder unbehandelte angeborene Blutgerinnungsstörungen.
- Patienten mit nicht vollständig geschlossener Wachstumsfuge im Oberschenkelknochen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

MACI ist ein autologes Implantat und darf ausschließlich bei dem Patienten angewendet werden, für den es hergestellt wurde. Die Implantation von MACI muss unter sterilen Bedingungen während einer Arthrotomie durchgeführt werden. Hinsichtlich der Einbringung von MACI in das Knie mittels

Arthroskopie gibt es nur begrenzt Erfahrungen, jedoch können zur Anwendung von MACI nach Ermessen des behandelnden Arztes arthroskopische Techniken eingesetzt werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingriffe bei Patienten mit lokalen Entzündungen oder akuten Infektionen in Knochen, Gelenk oder dem umgebenden Gewebe sollten vorübergehend bis zu einer dokumentierten Genesung verschoben werden.

Patienten mit Osteoarthritis (Kellgren-Lawrence-Grad 3 oder 4) des betroffenen Knies in der Anamnese oder begleitenden Entzündungserkrankungen wurden aus der pivotalen Studie zu MACI ausgeschlossen.

Um günstige Heilungsbedingungen zu schaffen, müssen Begleiterkrankungen vor oder während der Implantation von MACI behandelt werden. Dazu gehören:

- Meniskuserkrankungen: Ein instabiler oder gerissener Meniskus muss behandelt, ersetzt oder teilweise entfernt werden. Bei Patienten mit totaler Meniskektomie wird MACI nicht empfohlen, sofern der Meniskusschaden nicht mit mehreren einzelnen oder gleichzeitigen Meniskusimplantationen behoben werden kann.
- Kreuzbandinstabilität: Das Gelenk sollte keine übermäßige Laxität aufweisen. Sowohl vordere als auch hintere Kreuzbänder sollten stabil sein oder es sollte eine Rekonstruktion durchgeführt werden, um Scherkräfte und Drehbelastungen auf das Gelenk zu reduzieren.
- Fehlstellung: Das Tibiofemoralgelenk sollte sich in einer Normalstellung befinden. Durch Varus- oder Valgusstellung hervorgerufene, abnorme Belastungen auf das Tibiofemoralgelenk können das Implantat beeinträchtigen und sollten mit einer Korrekturosteotomie oder einem ähnlichen Eingriff behandelt werden. Bei der Behandlung von Trochlea- und Patellaschäden muss eine abnorme Patellaführung vor oder während der MACI-Implantation korrigiert werden.

Zu postoperativer Hämarthrose kommt es hauptsächlich bei Patienten mit Blutungsneigungen oder bei schlechter Blutungskontrolle während der Operation. Vor der Operation sollten die hämostatischen Funktionen des Patienten untersucht und es sollte eine Thromboseprophylaxe gemäß den lokalen Leitlinien durchgeführt werden.

Die lokalen Behandlungsleitlinien zur Antibiotikaprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen sind einzuhalten.

Aufgrund begrenzter Erfahrungen wird die Anwendung von MACI bei anderen Gelenken als dem Knie nicht empfohlen.

MACI wird versendet nach Durchführung eines validierten Schnelltests auf mikrobielle Sterilität zum Nachweis, dass kein Mikrobenwachstum vorliegt. Die endgültigen Ergebnisse des Sterilitätstests liegen zum Zeitpunkt des Versands nicht vor. Im Falle positiver Sterilitätsergebnisse, wird der behandelnde Arzt kontaktiert, um entweder die Absage der Implantation oder einen Aktionsplan basierend auf den patientenspezifischen Umständen und der Risikobewertung zu besprechen.

Rehabilitation

Überwachte Physiotherapie, einschließlich früher Mobilisierung, Bewegungsübungen und Teilbelastung, wird sobald wie möglich empfohlen, um die Reifung des Implantats zu unterstützen und das Risiko postoperativer thromboembolischer Ereignisse und Gelenksteife zu reduzieren. Nach der Implantation sollte der Patient ein angemessen überwacht und mehrere Stufen umfassendes Rehabilitationsprogramm durchlaufen, das vom behandelnden Arzt basierend auf dem Handbuch zur MACI-Rehabilitation empfohlen wird. Dies sollte zur Minimierung der

Wahrscheinlichkeit einer Arthrofibrose eine spezifische oder abgestufte körperliche Aktivität sowie allmähliche Teilbelastung einschließen. Über die Wiederaufnahme sportlicher Aktivitäten sollte patientenspezifisch nach Rücksprache mit dem medizinischen Fachpersonal entschieden werden.

Fälle, in denen die Lieferung von MACI nicht möglich ist

In einigen Fällen kann es vorkommen, dass die dem Patienten entnommenen Chondrozyten nicht vermehrt werden können oder die Freigabekriterien (siehe Abschnitt 6.6) aufgrund von schlechter Qualität des Biopsats, aufgrund von Patientencharakteristika oder Herstellungsfehlern nicht erfüllt werden. Aus diesem Grund ist es möglich, dass MACI nicht geliefert werden kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Formaldehydhaltige Fibrinkleber dürfen nicht zusammen mit MACI angewendet werden, da Formaldehyd auf die Chondrozyten zytotoxisch wirkt.

Während zur Minderung postoperativer Schmerzen die Verwendung oraler Schmerzmittel empfohlen wird, wird die intraartikuläre Gabe von Analgetika nicht empfohlen, da Studien belegen, dass die Exposition Nebenwirkungen auf Gelenkknorpel und Chondrozyten hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten zur Exposition während der Schwangerschaft sind in begrenztem Umfang verfügbar. Angesichts der Art und beabsichtigten klinischen Anwendung des Arzneimittels werden konventionelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität als nicht relevant angesehen. In Anbetracht der lokalen Applikation des Arzneimittels werden keine unerwünschten Wirkungen von MACI auf die Schwangerschaft erwartet. Da MACI jedoch mithilfe invasiver Operationstechniken implantiert wird, wird es während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Zur Verwendung von MACI während der Stillzeit liegen keine Daten vor. In Anbetracht der lokalen Applikation des Produkts werden keine unerwünschten Wirkungen von MACI auf das gestillte Kind erwartet. Da MACI jedoch mithilfe invasiver Operationstechniken implantiert wird, muss unter Abwägung des Nutzens der Therapie für die Frau und des Risikos für das Kind eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist.

Fertilität

Zu möglichen Auswirkungen von MACI auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da es sich bei dem zugrunde liegenden Verfahren um einen chirurgischen Eingriff handelt, hat die Implantation von MACI großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Rehabilitationsphase im Anschluss an die Behandlung mit MACI sollten sich Patienten an ihren behandelnden Arzt wenden und dessen Empfehlung befolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf der Exposition von über 6.000 Patienten gegenüber der MACI-Behandlung am Knie, können Komplikationen auf das Arthrotomie-Verfahren und allgemeine Komplikationen im

Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff, andere Verletzungen des Knies (wie zum Beispiel Band- oder Meniskusverletzungen) oder die Entnahme des Biopsats zurückzuführen sein. Zu den Komplikationen im Zusammenhang mit Knieoperationen im Allgemeinen können auch tiefe Venenthrombose und Lungenembolie zählen. Für weitere Komplikationen wurde ein kausaler Zusammenhang mit MACI identifiziert. Die folgenden wichtigen Risiken können mit MACI oder perioperativen Komplikationen im Zusammenhang stehen:

Im Zusammenhang mit MACI:

- Symptomatische Hypertrophie des Implantats
- Implantatablösung (vollständig oder teilweise, was möglicherweise freie Gelenkkörper oder Therapieversagen verursacht)

Perioperative Komplikationen im Zusammenhang mit Knieoperationen:

- Hämarthrose
- Arthrofibrose
- Lokalisierte Entzündung an der Operationsstelle
- Lokalisierte Infektion an der Operationsstelle
- Thromboembolische Ereignisse

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten werden entsprechend der folgenden Definition angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektiöse Arthritis Wundinfektion Lokalisierte Infektion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthrofibrose Synovitis Tendonitis Hämarthrose Arthralgie Gelenkerguss Gelenkschwellung Gelenksteife Knochenödem Verringerter Bewegungsumfang des Gelenks
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Entzündung Hyperthermie Pyrexie Ödem an der Implantationsstelle
Untersuchungen		C-reaktives Protein erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Implantatablösung Implantatkomplikationen Hypertrophie des Implantats	Implantatverlust Knorpelverletzung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Implantatablösung:

Implantatablösung bezieht sich auf die teilweise oder vollständige Ablösung des Implantats vom subchondralen Knochen und dem umgebenden Knorpel. Eine vollständige Implantatablösung ist eine schwerwiegende Komplikation und beim Patienten können nach einer akuten Kniedistorsion Blockierung, Schmerzen und Schwellung auftreten.

Zu den Risikofaktoren für eine Implantatablösung gehören insbesondere: mangelhafte Patientenauswahl, mangelhafte Einhaltung der empfohlenen Operationstechnik, Nichtbehandlung von Begleiterkrankungen, mangelhafte Einhaltung des Rehabilitationsprotokolls oder postoperatives Knie Trauma.

Hypertrophie des Implantats:

Symptomatische Hypertrophie des Implantats ist eine Komplikation, die bei MACI auftreten kann.

Mögliche Symptome sind eine Blockierung oder Schmerzen. Es gibt keine bekannten Risikogruppen oder besondere Risikofaktoren für eine Hypertrophie des Implantats bei mit MACI behandelten Patienten. Die Patienten benötigen gegebenenfalls ein arthroskopisches Débridement des hypertrophierten Gewebes.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX02.

Zu MACI wurden keine klinisch-pharmakologischen Studien durchgeführt. Gegenwärtige klinische und präklinische Befunde legen nahe, dass das Aufbringen von autologen Chondrozyten auf die Kollagenmembran die Proliferation und Redifferenzierung der ausgesäten Zellen fördert und zur Synthese von hyalinähnlichem Knorpelersatzgewebe führen kann.

MACI wurde in einer randomisierten, offenen Studie mit Parallelgruppendesign an 144 Patienten mit fokalen Knorpeldefekten des Outerbridge-Grades 3 oder 4 über eine Fläche von 3-20 cm² (durchschnittlich 4 cm²) im Knie untersucht. 72 Patienten erhielten MACI, 72 wurden mit Mikrofraktur behandelt. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 34 bis 35 Jahren (Alterspanne: 18 bis 54) und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) bei 26. Die Mehrzahl der Patienten hatte sich mindestens einer vorhergehenden orthopädischen Knieoperation unterzogen. Im Vergleich zur Mikrofraktur war MACI hinsichtlich Schmerzminderung und Funktion gemäß der KOOS-Skala (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) überlegen. Siehe Ansprechraten in unten stehender Tabelle 1.

Im Mikrofraktur-Behandlungsarm gab es vier Patienten mit Therapieversagen gegenüber einem Patienten im MACI-Behandlungsarm. Gemessen an Strukturmarkern zur Knorpelreparatur, histologischer Gesamtbeurteilung der Biopsate gemäß Klassifikation der International Repair Society of Cartilage (ICRS II) und Beurteilung der Defektfüllung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurde zwischen beiden Behandlungen kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Tabelle 1: KOOS-Ansprechrate*: Analyse der Gesamtgruppe

n (%)	MACI N=72	Mikrofraktur N=72	p-Wert
Besuchstermin 10 (Woche 104), stratifiziert nach Prüfzentrum			
Angesprochen	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Nicht angesprochen	9 (12,50)	20 (27,78)	
Fehlt	0	3 (4,17)	
Besuchstermin 10 (Woche 104), nicht stratifiziert			
Angesprochen	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Nicht angesprochen	7 (9,72)	18 (25,00)	
Fehlt	3 (4,17)	6 (8,33)	

* KOOS-Ansprechrate: Ansprechen ist definiert als eine Verbesserung im Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) auf einer 100-Punkte-Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für MACI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen ab dem Schließen der Wachstumsfuge im Oberschenkelknochen bis zum Erreichen eines Alters von 18 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zu MACI wurden keine typischen klinischen Studien zur Pharmakokinetik durchgeführt. Das pharmakokinetische Verhalten von MACI steht in Relation zur Resorption der Kollagenmembran, einem von Zellen in der Defektumgebung durchgeführten proteolytischen Prozess. Die Membran wird in den Monaten nach der Implantation resorbiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische, auf der Implantation von MACI bei Kaninchen und Pferden basierende Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische *In-vitro*-Untersuchungen ergaben, dass die Kollagenmembran nicht zytotoxisch, nicht mutagen, nicht reaktiv (kurz- und langfristige Implantation), nicht sensibilisierend, ein vernachlässigbarer Reizstoff und nicht toxisch (akut systemisch) ist.

Eine Studie an Kaninchen belegt, dass 3 Monate nach der Implantation lediglich eine minimale Anzahl an inflammatorischen Zellen in der Defektumgebung vorliegt, bei unterschiedlicher Chondrogenese. In einer Studie an Pferden wurden nach 3 Monaten Anzeichen einer leichten Entzündungsreaktion beobachtet, die durch einen leichten Volumenanstieg der Synovialflüssigkeit und einer geringen Akkumulation lymphoider Zellen in der Synovialis gekennzeichnet ist. Nach 6 Monaten waren diese Anzeichen abgeklungen, erkennbar am normalen Erscheinungsbild des Gelenks. Es gab keine Anzeichen für eine schwerwiegende Entzündungsreaktion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dulbecco's Modified Eagles Medium [DMEM; wasserfreies Calciumchlorid, Eisennitrat 9 H₂O, Kaliumchlorid, wasserfreies Magnesiumsulfat, Natriumchlorid, Natriumbicarbonat, Kaliumdihydrogenphosphat, D-Glucose, L-Argininhydrochlorid, L-Cystindihydrochlorid, L-Glutamin, Glycin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Lysinhydrochlorid, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Serin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosindinatriumsalz-Dihydrat, L-Valin, D-Calciumpantothenat, Cholinchlorid, Folsäure, i-Inositol, Niacinamid, Riboflavin, Thiaminhydrochlorid, Pyridoxinhydrochlorid] mit 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-ethansulfonsäure- (HEPES-)Natriumsalz, pH-Wert mittels Salzsäure oder Natriumhydroxid und Osmolalität mittels Natriumchlorid eingestellt.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Schalen bis zur Anwendung im Umkarton aufbewahren. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Versandkarton unter 37 °C transportieren und lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

MACI wird in speziell angefertigten, sterilen, versiegelten Schalen aus klarem Polystyrol versandt.

Jede Schale enthält eine Matrix zur Implantation, die zum Versand mithilfe eines grünen Polycarbonat-X-Rings fixiert und mit einem grünen Polycarbonat-Deckel verschlossen wird.

Jede Schale wird in einem durchsichtigen, gammabestrahlten Kunststoffbeutel versiegelt.

MACI wird in ein bis zwei Schalen versendet, die für den Transport in einen 95-kPa-Beutel (Außenbeutel) mit absorbierendem Material platziert werden.

Diese Packung wird, von umgebenden Gelpackungen isoliert, in einen Umkarton gelegt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Während des ersten Eingriffs wird mittels Arthrotomie oder Arthroskopie eine Probe gesunden Knorpelgewebes (ein Biopsat) aus dem betroffenen Gelenk entnommen.

Das Biopsat wird an die Zellverarbeitungseinrichtung geschickt. Zur Herstellung von MACI werden die Knorpelzellen in der Zellverarbeitungseinrichtung unter aseptischen Bedingungen kultiviert, um die Anzahl der Zellen zu erhöhen, und dann auf eine sterile, aus Schweinen gewonnene, CE-zertifizierte Typ-I/III-Kollagenmembran aufgebracht. Die Freigabe von MACI erfolgt bei positiven Testergebnissen zur Bewertung der Vitalität der Chondrozyten, Identität, Potenz, Mindestzellzahl, Endotoxin, vorläufige Sterilität und Mykoplasmen.

MACI wird an die behandelnde Einrichtung versendet. Dann wird MACI in einem zweiten Eingriff in den Knorpeldefekt des betroffenen Gelenks implantiert. Das MACI-Implantat wird mit formalinfreiem Fibrinkleber fixiert.

Der Zeitraum zwischen der Entnahme des Biopsats und der Implantation von MACI kann abhängig von logistischen Faktoren sowie Qualität und Anzahl der durch Biopsie gewonnenen Zellen variieren, umfasst jedoch mindestens 6 Wochen. Zellen können jedoch auch kryokonserviert und, bis ein Operationstermin festgelegt ist, bis zu 24 Monate aufbewahrt werden.

Der Chirurg stimmt das Datum der Implantation von MACI mit dem Inhaber der Zulassung oder seinem örtlichen Vertreter ab. In seltenen Fällen kann der Inhaber der Zulassung aus den verfügbaren Zellen kein MACI-Implantat herstellen. Ist dies der Fall, wird der Chirurg den Patienten hinsichtlich der besten Vorgehensweise beraten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Bestimmungen als chirurgischer Abfall zu entsorgen.

Weitere Informationen erhalten Sie im Handbuch für chirurgische Verfahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhagen K
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/847/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSZULASSUNG, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 51B
DK-2770 Kastrup
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 51B
DK-2770 Kastrup
Dänemark

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf „eingeschränkte“ ärztliche Verschreibung, das ausschließlich von bestimmten spezialisierten Kreisen angewendet werden darf (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neu eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmt vor dem Inverkehrbringen von MACI in einem Mitgliedsstaat den Inhalt und die Bereitstellung des Schulungsprogramms mit der zuständigen nationalen Behörde ab. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt vor Abgabe des Produkts an eine bestimmte Einrichtung des Gesundheitswesens sicher, dass alle Chirurgen und weiteres medizinisches Fachpersonal, die an der Handhabung und Anwendung von MACI und seinen Komponenten beteiligt sind, sowie diejenigen, die in der Einrichtung des Gesundheitswesens an der Nachsorge der mit MACI behandelten Patienten beteiligt sind, das Schulungspaket erhalten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt die Rückverfolgbarkeit jedes Implantats durch Verwendung einer eindeutigen Identifikationsnummer für jedes Biopsat (Biopsat-ID-Nummer), jede Membran und jedes MACI-Endprodukt (MACI-ID-Nummer) wie im Risikomanagement-Plan beschrieben sicher.

Das Schulungspaket für das medizinische Fachpersonal enthält Folgendes:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Schulungsunterlagen zu den chirurgischen Eingriffen
- Schulungsunterlagen zur Nachsorge

Das Schulungspaket für Chirurgen und anderes medizinisches Fachpersonal, das an den chirurgischen Eingriffen bei Patienten, die MACI erhalten, beteiligt ist, enthält folgende Hauptinformationen:

- Anleitung für die Auswahl von Patienten, die für die Behandlung mit MACI geeignet sind, und Betonung des hohen Stellenwerts, MACI nur innerhalb der zugelassenen Indikation anzuwenden.
- Der hohe Stellenwert, den Patienten zu erklären:
 - Die Risiken, die mit den operativen Eingriffen und MACI verbunden sind.
 - Die Notwendigkeit einer klinischen Nachsorge.
 - Die Notwendigkeit einer Rehabilitation nach einer Behandlung des Gelenkknorpels.
- Die Notwendigkeit des Screenings von Spendern unter Verwendung von Patientenfragebögen und Labortests auf Hepatitis C, Hepatitis B, HIV und Syphilis.
- Details zum Biopsieverfahren sowie zur Aufbewahrung und Handhabung des Biopsats.

- Dass es sich bei MACI um ein autologes Produkt handelt, das nur bei dem Patienten angewendet werden darf, dem das Biopsat entnommen wurde. Details zu Erhalt, Aufbewahrung und Handhabung von MACI und der Vorbereitung zur Implantation, einschließlich des Abgleichs der Patientendetails mit der Biopsat-ID- und der MACI-Produkt-ID-Nummer.
- Details zum Implantationsverfahren.
- Details zur fachgerechten Entsorgung der Zuschnittreste oder nicht verwendeter MACI-Implantate.
- Details, wie man Anzeichen und Symptome von wichtigen identifizierten oder potenziellen Risiken des Produkts erkennt.
- Details zur klinischen Nachsorge.

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal, das bei der Nachsorge von mit MACI behandelten Patienten beteiligt ist, enthält folgende Hauptinformationen:

- Die Notwendigkeit einer Rehabilitation nach einer Behandlung des Gelenkknorpels.
- Details, wie man Anzeichen und Symptome von wichtigen identifizierten oder potenziellen Risiken des Produkts erkennt.
- Details zum Rehabilitationsprogramm.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON, ÄUSSERER BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MACI 500.000 – 1.000.000 Zellen/cm² Matrix zur Implantation
Kultivierte, charakterisierte, matrixgekoppelte, autologe Chondrozyten

2. WIRKSTOFF(E)

Autologe Chondrozyten in einer Dichte von 500.000 bis 1.000.000 Zellen/cm² auf einer 14,5 cm² großen Typ-I/III-Kollagenmembran

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) mit 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-ethansulfonsäure- (HEPES-)Natriumsalz

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Matrix zur Implantation.
1 bis 2 Matrices zur Implantation.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Implantation.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Bis zur Anwendung unter 37 °C im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Verschüttetes oder Abfallmaterialien sind als chirurgischer Abfall gemäß den lokalen Bestimmungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhagen K
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/847/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.: {Chargen-Nr.}
Biopsat: {Biopsat-Nr.}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SCHALE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

MACI 500.000 – 1.000.000 Zellen/cm² Matrix zur Implantation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Chargen-Nr.}

Patient: (Name und Geburtsdatum {TT. MM. JJJJ})

Biopsat: {Biopsat-Nr.}

Matrix: 1/1

Matrix: 1/2

Matrix: 2/2

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Eine Matrix zur Implantation.

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

MACI 500.000 bis 1.000.000 Zellen/cm² zur Implantation Kultivierte, charakterisierte, matrixgekoppelte, autologe Chondrozyten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Chirurgen oder Physiotherapeuten.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Chirurgen oder Physiotherapeuten. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist MACI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von MACI beachten?
3. Wie ist MACI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist MACI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist MACI und wofür wird es angewendet?

MACI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Knorpeldefekten im Kniegelenk. Knorpel ist ein Gewebe, das in jedem Gelenk des Körpers vorhanden ist. Es schützt die Enden der Knochen und ermöglicht eine reibungslose Bewegung der Gelenke.

MACI ist ein Implantat, bestehend aus einer aus Schweinen gewonnenen Kollagenmembran, die Ihre eigenen Knorpelzellen (sogenannte autologe Chondrozyten) enthält und in ihr Knie implantiert wird. „Autolog“ bedeutet, dass zur Herstellung von MACI Ihre eigenen Zellen verwendet werden, die zuvor (bei einer Biopsie) aus Ihrem Knie entnommen und außerhalb des Körpers gezüchtet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von MACI beachten?

MACI darf NICHT angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen einen der (in Abschnitt 6 genannten) Bestandteile von MACI, gegen vom Schwein stammende Produkte, Rinderserum oder Gentamicin (ein Antibiotikum) reagieren;
- wenn Sie eine schwere Osteoarthritis im Knie haben, eine Gelenkerkrankung die mit Schmerzen und Schwellungen verbunden ist;
- wenn Sie aktuell an entzündlicher Arthritis oder einer entzündlichen Kniegelenkerkrankung leiden;
- wenn Sie an einer unbehandelten Blutgerinnungsstörung leiden;
- wenn Ihre Wachstumsfuge im Knie nicht vollständig geschlossen ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr MACI-Implantat wurde speziell für Sie hergestellt und kann bei keinem anderen Patienten angewendet werden.

MACI sollte in ein verhältnismäßig gesundes Gelenk implantiert werden. Dies bedeutet, dass andere Probleme im Gelenk vor oder während der Implantation von MACI behandelt werden sollten.

Bei akuten oder kürzlich aufgetretenen **Knochen- oder Gelenkinfektionen** sollte Ihre MACI-Behandlung vorläufig verschoben werden, bis Ihr Arzt Sie wieder für gesund erachtet.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Chirurgen, wenn Sie zu Blutungen neigen oder Blutungen nach chirurgischen Eingriffen schlecht gestillt werden können.

Sie erhalten möglicherweise Antibiotika oder Schmerzmittel, um einige der Nebenwirkungen zu lindern.

Es ist wichtig, dass Sie das von Ihrem Arzt empfohlene Rehabilitationsprogramm strikt befolgen. Bitte besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Physiotherapeuten, wann Sie bestimmte körperliche Aktivitäten wieder aufnehmen können.

Ihr Chirurg wird Ihnen weitere Informationen zu Besonderheiten Ihres persönlichen Falls geben.

Sonstige Situationen, bei denen MACI nicht angewendet werden kann

Selbst wenn der Chirurg bereits eine kleine Probe Knorpelzellen (ein Biopsat) entnommen hat, die für die Herstellung des MACI-Implantats erforderlich ist, **ist es möglich, dass Sie für eine Behandlung mit MACI nicht geeignet sind.**

Dies trifft zu, wenn:

- die Qualität der bei der Biopsie entnommenen Probe nicht ausreichend ist, um MACI für Sie herzustellen;
- die Zellen im Labor nicht gezüchtet werden können;
- die vermehrten Zellen die Qualitätsanforderungen nicht erfüllen.

In solchen Situationen wird Ihr Chirurg informiert und muss gegebenenfalls eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Sie wählen.

Ältere Patienten

Die Verwendung von MACI wird bei Patienten über 65 Jahren mit allgemeiner Knorpeldegeneration oder Osteoarthritis (einer mit Schmerzen und Schwellungen verbundenen Gelenkerkrankung) nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von MACI wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von MACI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, Chirurgen oder Physiotherapeuten, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

Bitten Sie Ihren Arzt oder Chirurgen um weitere Informationen darüber, welche Schmerzmittel Sie sicher anwenden können. Die Gabe von Schmerzmitteln direkt in das Gelenk wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die sichere Anwendung von MACI während der Schwangerschaft oder Stillzeit ist nicht nachgewiesen.

MACI wird für schwangere Frauen nicht empfohlen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Chirurgen, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Chirurgen, wenn Sie stillen. Abhängig von Ihrer persönlichen Situation wird Ihr Arzt oder Chirurg Ihnen empfehlen, weiter zu stillen oder das Stillen zu unterbrechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Das chirurgische Verfahren wird großen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Während der Rehabilitationsphase können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein und die Anweisungen Ihres Arztes, Chirurgen oder Physiotherapeuten müssen in dieser Phase strikt eingehalten werden.

3. Wie ist MACI anzuwenden?

MACI darf ausschließlich von Chirurgen implantiert werden, die eine spezielle Schulung für diese Art von chirurgischen Eingriffen erhalten haben.

Für Untersuchungen wird Ihnen eine qualifizierte Person eine geringe Menge Blut (4 ml) entnehmen.

Für diese Behandlung sind **zwei chirurgische Eingriffe** erforderlich:

1. Während des ersten Eingriffs wird mittels **Arthrotomie** oder **Arthroskopie** eine Probe gesunder Knorpelzellen (ein Biopsat) aus Ihrem Gelenk entnommen. Ihr Chirurg wird Ihnen erklären, was Arthrotomie- und Arthroskopieverfahren sind.

Das Biopsat wird an eine Zellverarbeitungseinrichtung geschickt. Dort werden Ihre Knorpelzellen unter aseptischen Bedingungen (keimfrei) in Kultur gezüchtet, um die Anzahl der Zellen zu erhöhen, die dann zur Herstellung von MACI auf eine sterile Kollagenmembran aufgebracht werden.

2. Das finale MACI-Implantat wird an Ihren Chirurgen zurückgeschickt. MACI wird dann im Rahmen eines zweiten Eingriffs in den Knorpeldefekt Ihres Gelenks implantiert. MACI wird mit einem Fibrinkleber fixiert. Ein Fibrinkleber ist eine Art Klebstoff, der aus menschlichen Blutgerinnungsproteinen hergestellt wird.

Der Zeitraum zwischen Ihrer Biopsie und der Implantation von MACI kann abhängig vom Zeitpunkt der Entnahme und der Qualität und Anzahl der durch Biopsie gewonnenen Zellen variieren. Im Durchschnitt sind es sechs Wochen, jedoch können die Zellen auch eingefroren und bis zu zwei Jahre aufbewahrt werden, bis Sie und Ihr Chirurg einen passenden Operationstermin abgestimmt haben. Ihr Chirurg wird den Implantationstermin planen.

In seltenen Fällen kann die Zellverarbeitungseinrichtung aus Ihren Zellen kein MACI herstellen. Ist dies der Fall, wird Ihr Chirurg Sie hinsichtlich der besten Vorgehensweise beraten.

Ihr Arzt wird mit Ihnen das spezifische Rehabilitationsprogramm besprechen, das Ihrer Operation folgt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch MACI Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie MACI erhalten, können bei Ihnen kurz nach der Implantation Nebenwirkungen auftreten. Diese Wirkungen werden mit der Zeit allmählich zurückgehen.

Ihr Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel verschreiben, um eventuelle Nebenwirkungen zu lindern (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Komplikationen können im Zusammenhang mit MACI, dem chirurgischen Eingriff oder mit beiden stehen. Zu den möglichen Komplikationen im Zusammenhang mit Knieoperationen gehören tiefe Venenthrombosen (Blutgerinnsel in einer tiefen Vene) und Lungenembolien (Verstopfung einer Lungenarterie aufgrund eines Blutgerinnsels). **Wenn Sie eines der folgenden Anzeichen an sich bemerken, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt**, da dies Symptome eines Blutgerinnsels sein können:

- Atemschwierigkeiten, Brustschmerzen und Herzklopfen
- Anschwellen der Beine, Schmerzen in den Beinen und Rötung

Risiken in Verbindung mit der Implantation von MACI:

Folgende **gelegentlich** auftretende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 100 Personen betreffen:

- zu starkes Knorpelwachstum;
- das Implantat kann sich vollständig oder teilweise vom Gelenkdefekt lösen. Es können weitere Operationen erforderlich sein, um dies zu beheben.

Risiken in Verbindung mit Arthrotomie oder Arthroskopie oder MACI:

Alle chirurgischen Verfahren bergen bestimmte Risiken. Ihr Chirurg kann Ihnen diese erklären. Die folgenden **seltenen** Nebenwirkungen können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen:

- Infektion
- Entzündung
- postoperative (nach der Operation auftretende) Schmerzen
- Blutung im Gelenk
- Gelenksteife/-taubheit
- Schwellung des Gelenks
- Fieber

Ihr Chirurg oder Anästhesist wird Ihnen die mit den Verfahren verbundenen Risiken sowie etwaige zusätzliche Risiken erklären, die infolge Ihrer Krankengeschichte und Ihres aktuellen Gesundheitszustands für Sie persönlich zutreffen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Chirurgen oder Physiotherapeuten. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist MACI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen MACI nach dem auf dem Umkarton und der Schale angegebenen Verfalldatum (nach Verw. bis) nicht mehr verwenden.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Bis zur Anwendung unter 37 °C im Umkarton aufbewahren.

MACI sollte innerhalb von 6 Tagen nach dem Freigabedatum angewendet werden.

Verschüttetes oder Abfallmaterialien sind als chirurgischer Abfall gemäß den lokalen Bestimmungen zu entsorgen.

Da dieses Produkt bei Ihrer Knieoperation angewendet wird, ist das Krankenhauspersonal für die korrekte Lagerung vor und während der Anwendung sowie für die korrekte Entsorgung verantwortlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was MACI enthält

Der **Wirkstoff** von MACI besteht aus vitalen autologen menschlichen Knorpelzellen in einer Dichte von 0,5 bis 1 Million Zellen/cm² auf einer 14,5 cm² großen Typ-I/III-Kollagenmembran.

Die **sonstigen Bestandteile** sind Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) mit 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-ethansulfonsäure- (HEPES-)Natriumsalz.

Wie MACI aussieht und Inhalt der Packung

Das Implantat ist eine undurchsichtige, weißgraue Membran, die in einer Schale mit 18 ml farbloser Lösung geliefert wird.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Während des ersten Eingriffs wird mittels Arthrotomie oder Arthroskopie eine Probe gesunder Knorpelzellen (ein Biopsat) aus dem betroffenen Gelenk entnommen.

Das Biopsat wird an eine Zellverarbeitungseinrichtung geschickt. Dort werden die Knorpelzellen unter aseptischen Bedingungen kultiviert, um die Anzahl der Zellen zu erhöhen, die dann zur Herstellung von MACI auf eine sterile Kollagenmembran aufgebracht werden.

MACI wird an den Chirurgen zurückgeschickt. Dann wird MACI im Rahmen eines zweiten Eingriffs in den Knorpeldefekt des betroffenen Gelenks implantiert. Das MACI-Implantat wird mit formalinfreiem Fibrinkleber fixiert.

Der Zeitraum zwischen der Entnahme des Biopsats und der Implantation von MACI kann abhängig von logistischen Faktoren sowie Qualität und Anzahl der durch Biopsie gewonnenen Zellen variieren. Im Durchschnitt sind es sechs Wochen, jedoch können die Zellen auch kryokonserviert und bis zu zwei Jahre aufbewahrt werden, bis Chirurg und Patient einen passenden Operationstermin vereinbart haben.

Der Chirurg stimmt das Datum für die Implantation von MACI mit dem pharmazeutischen Unternehmer oder seinem örtlichen Vertreter ab. In seltenen Fällen kann der pharmazeutische Unternehmer aus den verfügbaren Zellen kein MACI-Implantat herstellen. Ist dies der Fall, wird der Chirurg den Patienten hinsichtlich der besten Vorgehensweise beraten.

Weitere Informationen erhalten Sie im Handbuch für chirurgische Verfahren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen