

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MACI 500.000 a 1.000.000 células/cm² matriz para implantación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada implante contiene condrocitos autólogos cultivados y caracterizados aplicados en una matriz.

2.1 Descripción general

Condrocitos autólogos viables caracterizados, expandidos *ex vivo* expresando genes marcadores específicos de condrocitos, sembrados en una membrana de colágeno de tipo I/III de origen porcino y con marcado CE.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada matriz para implantación consiste en condrocitos autólogos caracterizados en una membrana de colágeno de tipo I/III de 14,5 cm², con una densidad de 500.000 a 1.000.000 de células por cm², que será recortada por el cirujano según la medida y forma de la lesión.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Matriz para implantación.

El implante es una membrana opaca, blanquecina, sembrada con condrocitos, que se suministra en una solución incolora de 18 ml en una placa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

MACI está indicado para la reparación de lesiones de espesor total del cartílago de la rodilla (grado III o IV de la Escala modificada de Outerbridge) de 3 a 20 cm² en pacientes adultos con esqueleto maduro.

4.2 Posología y forma de administración

MACI está destinado sólo para uso autólogo.

MACI debe ser administrado por un cirujano específicamente entrenado y cualificado en el uso de MACI.

Posología

La cantidad de MACI administrada depende del tamaño (superficie en cm²) de la lesión del cartílago. El cirujano responsable del tratamiento recorta la matriz para implantación según la medida y forma de la lesión para asegurar que la zona afectada queda totalmente cubierta e implantada con las células hacia abajo. La dosis administrada corresponde a entre 500.000 y 1.000.000 de células autólogas/cm² de matriz para implantación.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (más de 65 años)

No se ha estudiado el uso de MACI en este grupo de edad. No se recomienda el uso de MACI en personas de edad avanzada con degeneración generalizada del cartílago o con artrosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MACI en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para implantación.

El lecho de la lesión debe ser desbridado solo hasta la placa subcondral y no a través de ella. Debe evitarse el sangrado a través de la placa subcondral, pero si esto ocurre, se debe controlar. La epinefrina o el adhesivo de fibrina (ver sección 4.5), aplicados con moderación en los puntos de sangrado, son agentes hemostáticos adecuados.

La implantación de MACI debe realizarse con técnicas quirúrgicas estériles y requiere tanto la preparación del lecho de la lesión como la aplicación de adhesivo de fibrina en la base y el borde de la lesión para fijar el implante. Pueden practicarse, a juicio del cirujano, algunas suturas absorbibles interrumpidas a modo de seguridad adicional de fijación.

La implantación debe ir seguida de un programa de rehabilitación adecuado (ver sección 4.4).

Para consultar la información sobre la preparación y el manejo de MACI, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a los productos de origen porcino, o a cualquier componente residual derivado de la fabricación de MACI, incluido el suero bovino, y la gentamicina.
- Artrosis grave de rodilla.
- Artritis inflamatoria, enfermedad articular inflamatoria o trastornos congénitos de la coagulación no corregidos.
- Pacientes con la placa epifisaria femoral de crecimiento no totalmente cerrada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

MACI es un implante autólogo y solo debe ser administrado al paciente para el cual fue fabricado. La implantación de MACI se llevará a cabo durante una artrotomía en condiciones estériles. La experiencia de aplicación de MACI en la rodilla mediante artroscopia es limitada, sin embargo, pueden utilizarse técnicas artroscópicas para la implantación de MACI a criterio del médico responsable del tratamiento.

Precauciones de empleo

La administración a pacientes con inflamaciones locales o infecciones activas en el hueso, articulación, y del tejido blando circundante debe aplazarse hasta que se documente su recuperación.

En el estudio pivotal de MACI, se excluyeron los pacientes con antecedentes de artrosis (de grado 3 a 4 de la escala de Kellgren-Lawrence) en la rodilla objeto del estudio, o con enfermedad inflamatoria concomitante.

Para crear un entorno favorable para la curación, se deben tratar las patologías concomitantes antes o en el momento de la implantación de MACI. Estas incluyen:

- Patología de menisco: un menisco inestable o rotura de menisco requiere reparación, sustitución o meniscectomía parcial. No se recomienda MACI en pacientes que han sido sometidos a una meniscectomía total, a menos que el deterioro del menisco pueda corregirse con un injerto meniscal por etapas o concurrente.
- Inestabilidad del ligamento cruzado: la articulación no debe presentar laxitud excesiva. Tanto el ligamento cruzado anterior como el posterior deben ser estables o ser sometidos a una reconstrucción para reducir las fuerzas de cizallamiento y las tensiones de rotación en la articulación.
- Defectos de alineación: la articulación tibiofemoral debe estar correctamente alineada. La carga anormal en varo o en valgo de la articulación tibiofemoral puede poner en peligro el implante, por lo que debe tratarse mediante osteotomía correctiva o procedimiento similar. Cuando se tratan lesiones tipo troclear o patelar, debe corregirse la alineación anormal de la rótula antes o en el momento de la implantación de MACI.

Aparece hemartrosis postquirúrgica principalmente en pacientes con predisposición a la hemorragia o por mal control quirúrgico de la hemorragia. Antes de la cirugía debe examinarse la función hemostática del paciente. Debe administrarse tromboprolifaxis, conforme a las guías locales.

Deben seguirse las guías locales de tratamiento sobre el uso de profilaxis antibiótica en torno a una cirugía ortopédica.

Dada la escasa experiencia en estos casos, no se recomienda el uso de MACI en articulaciones que no sean la rodilla.

MACI se envía tras la obtención de un resultado satisfactorio de un ensayo rápido validado de esterilidad microbiana para verificar la ausencia de crecimiento microbiano. Los resultados finales del ensayo de esterilidad no están disponibles en el momento del envío. Si se obtienen resultados positivos en esta prueba, se llamará al médico responsable del tratamiento para estudiar si debe anularse la implantación o establecer un plan de acción basado en las circunstancias específicas del paciente y la evaluación del riesgo.

Rehabilitación

Se recomienda iniciar lo antes posible una rehabilitación con fisioterapia controlada incluyendo movilización temprana, ejercicios de amplitud de movimiento y apoyo parcial del peso para favorecer la maduración del injerto y reducir el riesgo de eventos tromboembólicos postquirúrgicos y rigidez en la articulación.

Después de la implantación, el paciente debe seguir un programa adecuadamente controlado, conforme a las recomendaciones del médico responsable de su tratamiento en base al Manual de Rehabilitación de MACI. Este programa debe incluir actividad física específica o gradual para minimizar la posibilidad de artrofibrosis, así como de un aumento gradual del apoyo parcial del peso. La reanudación de la actividad física debe ser personalizada de acuerdo con las recomendaciones de los profesionales sanitarios.

Casos en los que no puede suministrarse MACI

En algunos casos, es posible que los condrocitos originales del paciente no sean expandibles, o que no se cumplan los criterios para la liberación del producto (ver sección 6.6), debido a una biopsia de calidad deficiente, a las características del paciente, o a un fallo en la fabricación. Por lo tanto, habrá casos en los que no se pueda suministrar MACI.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben utilizar con MACI los adhesivos de fibrina que contengan formaldehído, dado que el formaldehído es citotóxico para los condrocitos.

Si bien se recomienda utilizar medicación oral para el alivio del dolor postquirúrgico, la administración de analgésicos intraarticulares no está recomendada ya que en los estudios se han observado reacciones adversas en el cartilago articular y en los condrocitos expuestos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de escasos datos clínicos sobre la exposición de mujeres embarazadas al producto. Los estudios convencionales de toxicidad para la reproducción y desarrollo no se consideran relevantes, dada la naturaleza y las indicaciones clínicas de este medicamento. Dada la naturaleza local del medicamento, no se prevén reacciones adversas por el uso de MACI en el embarazo. Sin embargo, debido a que MACI se implantará mediante técnicas quirúrgicas invasivas, no se recomienda durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos sobre el uso de MACI durante la lactancia. Dada la naturaleza local del producto, no se prevén reacciones adversas por el uso de MACI en el lactante. Sin embargo, debido a que MACI se implantará mediante técnicas quirúrgicas invasivas, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia, teniendo en cuenta los beneficios del tratamiento para la mujer y el riesgo para el lactante.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos del tratamiento con MACI en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la naturaleza quirúrgica del procedimiento, la influencia de la implantación de MACI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Durante el periodo de rehabilitación posterior al tratamiento con MACI, los pacientes deben acudir al médico que los esté tratando y seguir exactamente sus indicaciones.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

A partir de la exposición de más de 6.000 pacientes al tratamiento con MACI en la rodilla, se pueden relacionar complicaciones con el procedimiento de la artrotomía, complicaciones generales por la propia intervención quirúrgica, otras patologías de la rodilla (como patologías de ligamentos o de menisco), o la extracción de la biopsia. Entre las complicaciones relacionadas con la cirugía de rodilla en general también pueden incluirse trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Se han identificado otras complicaciones relacionadas de forma causal con MACI. Se han identificado otras complicaciones relacionadas de forma causal con MACI. Se han identificado los siguientes riesgos importantes, relacionados con el implante MACI o con las complicaciones postquirúrgicas.

Relacionadas con MACI:

- Hipertrofia sintomática del injerto
- Delaminación del injerto (total o parcial, posiblemente dando lugar a cuerpos libres en la articulación o a un fracaso del injerto)

Complicaciones perioperatorias relacionadas con la intervención quirúrgica de la rodilla:

- Hemartrosis
- Artrofibrosis
- Inflamación localizada en el lugar de la cirugía
- Infección localizada en el lugar de la cirugía
- Eventos tromboembólicos

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están enumeradas siguiendo el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación de órganos	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Artritis infecciosa Infección de la herida Infección localizada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artrofibrosis Sinovitis Tendinitis Hemartrosis Artralgia Derrame articular Hinchazón articular Rigidez articular Edema óseo Amplitud del movimiento de la articulación disminuida.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Inflamación Hipertermia Pirexia Edema en el lugar del implante
Exploraciones complementarias		Proteína C reactiva elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Delaminación del injerto Complicación del injerto Hipertrofia del injerto	Pérdida del injerto Lesión cartilaginosa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Delaminación del injerto:

La delaminación del injerto se refiere a la pérdida, ya sea total o parcial, del injerto del hueso subcondral y del cartílago circundante. Una delaminación total del injerto es una complicación grave y el paciente puede experimentar bloqueo, dolor e hinchazón tras una distorsión aguda de la rodilla.

Los factores de riesgo de la delaminación del injerto pueden incluir, entre otros, una mala selección del paciente, falta de cumplimiento de la técnica quirúrgica recomendada, fracaso en el tratamiento de patologías concomitantes, mal cumplimiento del protocolo de rehabilitación o un traumatismo postquirúrgico de la rodilla.

Hipertrofia del injerto:

La hipertrofia sintomática del injerto es una complicación que puede ocurrir con MACI.

Los síntomas pueden incluir bloqueo o dolor. No se conocen grupos de riesgo o factores específicos de riesgo para la hipertrofia del injerto en pacientes tratados con MACI. Los pacientes pueden requerir el desbridamiento del tejido hipertrófico mediante artroscopia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio /riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos para enfermedades del sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX02

No se han realizado estudios de farmacología clínica con MACI. Las pruebas clínicas y no clínicas actuales sugieren que la distribución de condrocitos autólogos sobre la membrana de colágeno promueve la proliferación y la nueva diferenciación de las células cultivadas y puede dar lugar a la síntesis de tejido de reparación cartilaginosa de tipo hialino.

MACI se ha investigado en un ensayo clínico paralelo, aleatorizado y abierto en el que participaron 144 pacientes con lesiones focales del cartílago de la rodilla de 3-20 cm² (mediana de 4 cm²), de grado III a IV según la clasificación de Outerbridge. Setenta y dos pacientes recibieron MACI y otros 72, fueron tratados con microfractura. La edad media de los pacientes fue de 34 a 35 años (rango de edad: 18 a 54), y la media del índice de masa corporal fue 26. La mayoría de los pacientes se habían sometido al menos a una cirugía ortopédica de rodilla previa. MACI resultó superior al tratamiento de microfractura en cuanto a la mejora del dolor y la funcionalidad, según la escala de KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*; puntuación en la escala de valoración de la artrosis y las lesiones de rodilla). Ver la tasa de pacientes que respondieron al tratamiento en la tabla 1, a continuación.

En cuatro pacientes del grupo de tratamiento con microfractura el tratamiento fracasó frente a solo uno en el grupo de tratamiento con MACI. No se observaron diferencias significativas en los marcadores estructurales de reparación de cartílago entre ambos tratamientos, según la puntuación obtenida en las biopsias en la subescala de evaluación histológica global de la Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago (ICRS) II y las puntuaciones de una resonancia magnética del relleno de la lesión.

Tabla 1: Tasa de respuesta según la escala KOOS*: Grupo completo de análisis

n (%)	MACI N = 72	Microfractura N = 72	Valor de p
Visita 10 (semana 104) estratificado por centro			
Respondieron	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
No respondieron	9 (12,50)	20 (27,78)	
Perdidos	0	3 (4,17)	
Visita 10 (semana 104) sin estratificar			
Respondieron	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
No respondieron	7 (9,72)	18 (25,00)	
Perdidos	3 (4,17)	6 (8,33)	

*Tasa de respuesta según la escala KOOS: Se definió como respuesta al tratamiento con MACI una mejora de un mínimo de 10 puntos de una escala de 100 en la puntuación del resultado de la lesión de rodilla y artrosis con respecto al inicio del estudio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con MACI en pacientes pediátricos desde el cierre de la placa epifisaria femoral de crecimiento hasta menos de 18 años de edad. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios convencionales de farmacocinética clínica con MACI. El comportamiento farmacocinético de MACI está relacionado con la reabsorción de la membrana de colágeno, un proceso proteolítico llevado a cabo por las células de las inmediaciones de las lesiones. La membrana se reabsorbe durante los meses siguientes a la implantación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos basados en la implantación de MACI en conejos y en caballos no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Ciertas investigaciones no clínicas *in vitro* han demostrado que la membrana de colágeno no es citotóxica, mutagénica, ni reactiva (implantaciones a corto y largo plazo), tampoco provoca hipersensibilización, ni prácticamente irritación, ni toxicidad (sistémica aguda).

Un estudio en conejos demostró que a los 3 meses de la implantación, se observaron muy pocas células inflamatorias en las inmediaciones de la lesión, con condrogénesis variable. En un estudio en caballos, se observaron signos de una respuesta inflamatoria menor a los 3 meses de la implantación, caracterizada por un ligero incremento del volumen del líquido sinovial y una leve acumulación linfóide en la membrana sinovial. A los 6 meses, disminuyeron estos signos, dando como resultado un aspecto normal de la membrana sinovial. No se observaron indicios de reacciones inflamatorias importantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; cloruro de calcio anhidro, nitrato férrico.9H₂O, cloruro de potasio, sulfato de magnesio anhidro, cloruro de sodio, bicarbonato sódico, fosfato potásico monobásico.H₂O, D-glucosa, L-arginina.HCl, L-cistina.2HCl, L-glutamina, glicina, L-histidina.HCl.H₂O, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina.HCl, L-metionina, L-fenilalanina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina.2Na.2H₂O, L-valina, D-pantotenato de calcio, cloruro de colina, ácido fólico, i-inositol, niacinamida, riboflavina, tiamina.HCl, piridoxina.HCl) con la sal sódica del ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (HEPES), ajustado a pH con HCl o NaOH y la osmolalidad con NaCl.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

6 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar MACI en la caja exterior hasta que vaya a ser utilizado el producto. No refrigerar o congelar. Conservar la caja original en una zona por debajo de los 37 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

MACI se envía en placas estériles, selladas, de poliestireno transparente, fabricadas para este propósito.

Cada placa contiene una matriz para implantación, que se mantiene en su lugar gracias a un anillo de policarbonato verde (*X-ring*) y se cierra con una tapa de policarbonato verde para el transporte.

Cada placa viene sellada en una bolsa de plástico transparente irradiada con rayos gamma.

MACI se suministra en una o dos placas, que se colocan en una bolsa (bolsa exterior) a 95 kPa con material absorbente para su transporte.

Este embalaje se encuentra dentro de una caja de cartón protegido con bolsas de gel a temperatura ambiente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante el primer procedimiento, se tomará una muestra de tejido cartilaginoso sano (biopsia) de la articulación afectada, mediante artrotomía o artroscopia.

La biopsia se enviará a la planta de procesamiento de células. En estas instalaciones, las células del cartílago se expandirán de forma aséptica en un cultivo para aumentar su número y se aplicarán sobre una membrana estéril con marcado CE de colágeno de tipo I/III derivado del cerdo, para fabricar el implante MACI. MACI se liberará una vez se hayan obtenido resultados satisfactorios de los ensayos que evalúan la viabilidad, la identidad, la potencia y el número mínimo de condrocitos, así como las endotoxinas, la esterilidad previa a la liberación y micoplasmas.

MACI se enviará al centro donde se va a realizar el tratamiento. En este momento, MACI se implantará en la lesión del cartílago en la articulación afectada mediante un segundo procedimiento. El implante MACI se mantendrá en su sitio gracias al uso de adhesivo de fibrina.

El intervalo de tiempo entre la extracción de la biopsia y la implantación de MACI puede variar en función de factores logísticos y por la calidad y el número de células obtenidas a partir de la biopsia. El periodo mínimo de tiempo es de 6 semanas; sin embargo, las células también se pueden criopreservar y almacenar hasta 24 meses hasta que se haya fijado la fecha de la intervención quirúrgica.

El cirujano fijará la fecha de la implantación de MACI consultando al Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) o su representante local. En raras ocasiones, el TAC no podrá fabricar un implante MACI a partir de las células disponibles. Si esto sucede, el cirujano aconsejará al paciente el mejor modo de actuar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará como residuo quirúrgico de acuerdo con la normativa local.

Consulte el Manual de la Técnica Quirúrgica para más información.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhagen K
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/847/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 junio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dinamarca

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dinamarca

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica “restringida”, reservado para su uso en determinadas áreas especializadas (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluida en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) acordará el contenido y la entrega del programa educativo con la autoridad nacional competente antes del lanzamiento de MACI en ese estado miembro. El TAC se asegurará, antes de la distribución del medicamento a un establecimiento sanitario concreto, de que todos los cirujanos y el resto de profesionales sanitarios implicados en la manipulación y la administración de MACI o sus componentes, así como aquellos implicados en el seguimiento de pacientes tratados con MACI en el establecimiento sanitario, reciben el paquete educativo.

El TAC se asegurará de la trazabilidad de cada implante utilizando números de identificación únicos asignados a cada biopsia (número de identificación de biopsia), membrana y medicamento MACI final (número de identificación de TAC), tal y como se describe en el Plan de Gestión de Riesgos.

El paquete educativo para los profesionales sanitarios contendrá los siguientes componentes:

- Ficha técnica o Resumen de las características del producto
- Material educativo sobre los procedimientos quirúrgicos
- Material educativo sobre el seguimiento adecuado

El material educativo para cirujanos y otros profesionales sanitarios implicados en el tratamiento quirúrgico de pacientes que reciban MACI incluirá los siguientes mensajes clave:

- Orientación sobre la selección de los pacientes adecuados para el tratamiento con MACI y la importancia de utilizar MACI solo en la indicación aprobada
- La importancia de explicar a los pacientes:
 - Los riesgos asociados a los procedimientos quirúrgicos y a MACI
 - La necesidad de seguimiento clínico
 - La necesidad de rehabilitación después de la reparación del cartílago articular
- La necesidad de seleccionar donantes utilizando cuestionarios de pacientes y pruebas de laboratorio para hepatitis C, hepatitis B, VIH y sífilis
- Detalles sobre la adquisición de biopsias, así como el almacenamiento y la manipulación del material recogido en la biopsia
- Que MACI es un medicamento autólogo y se debería administrar solo al paciente al que se le realizó la biopsia. Detalles sobre la recepción, almacenamiento y manipulación de MACI y su preparación para el implante, incluidas las comprobaciones cruzadas de los detalles de los pacientes, así como los números de identificación de la biopsia y del medicamento MACI
- Detalles sobre el procedimiento de implantación
- Detalles de la eliminación adecuada de recortes de implantes de MACI o de implantes de MACI no utilizados
- Detalles sobre cómo reconocer los signos y los síntomas de riesgos importantes, identificados o potenciales, del medicamento
- Detalles del seguimiento clínico

El material de formación para profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de pacientes tratados con MACI debe incluir los siguientes mensajes clave:

- La necesidad de rehabilitación después de la reparación del cartílago articular
- Detalles sobre cómo reconocer los signos y los síntomas de riesgos importantes, identificados o potenciales, del medicamento
- Detalles sobre el programa de rehabilitación
- **Obligación de llevar a cabo medidas después de la autorización**

No aplicable.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR, BOLSA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MACI 500.000 a 1.000.000 células/cm² matriz para implantación
Condrocitos autólogos cultivados y caracterizados aplicados en una matriz

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Condrocitos autólogos en una membrana de colágeno de 14,5 cm² de tipo I/III, en una densidad de 500.000 a 1.000.000 de células por cm².

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes:
Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con la sal sódica del ácido 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-etanosulfónico (HEPES)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Matriz para implantación.
Una o dos matrices para implantación.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para implantación.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No refrigerar o congelar. Conservar por debajo de 37 °C en el embalaje exterior hasta que vaya a ser utilizado el producto.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Cualquier derrame o material de desecho debe eliminarse como residuo quirúrgico de acuerdo con la práctica local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhagen K
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/847/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote: {número de lote}
Biopsia: {número de biopsia}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PLACA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

MACI 500.000 a 1.000.000 células/cm² matriz para implantación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número de lote}

Paciente: (nombre y fecha de nacimiento {DD/mes/AAAA})

Biopsia: {número de biopsia}

Matriz: 1/1

Matriz: 1/2

Matriz: 2/2

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 matriz para implantación.

6. OTROS

Solo para uso autólogo.

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

MACI 500.000 a 1.000.000 de células/cm² para implantación Condrocitos autólogos cultivados y caracterizados aplicados en una matriz

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, cirujano o fisioterapeuta.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, cirujano o fisioterapeuta, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es MACI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MACI
3. Cómo usar MACI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MACI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es MACI y para qué se utiliza

MACI se utiliza en adultos para reparar lesiones del cartílago en la articulación de la rodilla. El cartílago es un tejido que está presente en todas las articulaciones del cuerpo; protege los extremos de los huesos y permite que las articulaciones funcionen suavemente.

MACI es un implante que consiste en una membrana de colágeno porcino (derivado procedente de los cerdos) que contiene células de cartílago de usted mismo (denominadas condrocitos autólogos), y se ha implantado en su rodilla. "Autólogo" significa que se utilizan sus propias células, que han sido tomadas de su rodilla (mediante una biopsia) y han crecido fuera de su cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MACI

No use MACI:

- si es alérgico a cualquiera de los componentes de MACI (incluidos en la sección 6), a los productos de origen porcino (derivados de los cerdos), al suero bovino (una proteína derivada de las vacas) o a gentamicina (un antibiótico)
- si padece artrosis grave en la rodilla (enfermedad de las articulaciones que produce dolor e inflamación)
- si actualmente sufre de artritis inflamatoria o de una enfermedad inflamatoria de la articulación de la rodilla
- si tiene un trastorno hemorrágico conocido, no corregido
- si tiene una placa de crecimiento de la rodilla no totalmente cerrada.

Advertencias y precauciones

Su implante MACI ha sido fabricado específicamente para usted y no puede ser administrado a ningún otro paciente.

MACI debe implantarse en una articulación razonablemente sana. Esto significa que antes o durante la implantación de MACI deben corregirse otros problemas en la articulación.

Si presenta la aparición súbita de **infecciones en el hueso o en la articulación** o tiene antecedentes de haberlas padecido recientemente, se deberá aplazar temporalmente su tratamiento con MACI hasta que su médico considere que usted está recuperado.

Informe a su médico o cirujano si sabe que tiene predisposición al sangrado o a un mal control de las hemorragias después de procedimientos quirúrgicos.

También es posible que le administren antibióticos o medicamentos para el dolor para ayudar a reducir algunos de los efectos adversos.

Es importante que cumpla con atención el plan de rehabilitación recomendado por su médico. Consulte a su médico o fisioterapeuta cuándo debe reiniciar actividades físicas específicas.

Su cirujano le dará más información sobre cualquier consideración especial para su caso en particular.

Otras situaciones en las que no puede utilizarse MACI

Aunque el cirujano haya tomado ya una pequeña muestra de células del cartílago (biopsia) necesaria para fabricar el implante MACI, **es posible que usted no cumpla los requisitos para recibir tratamiento con MACI.**

Esto puede ocurrir si:

- la biopsia no tiene la calidad suficiente para producir MACI para usted
- si resulta imposible cultivar las células en el laboratorio
- si las células cultivadas no cumplen todos los requisitos de calidad.

En tales situaciones, su cirujano será informado y es posible que tenga que optar por un tratamiento alternativo para usted.

Personas mayores

No se recomienda el uso de MACI en pacientes mayores de 65 años con degeneración generalizada del cartílago o con artrosis (enfermedad de las articulaciones que produce dolor e inflamación).

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de MACI en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de MACI con otros medicamentos

Informe a su médico, cirujano o fisioterapeuta si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos los que puede obtener sin receta.

Consulte a su médico o cirujano para más información sobre qué tipo de medicamento para el dolor puede utilizar con seguridad.

No se recomienda la administración de medicamentos para el dolor en la articulación.

Embarazo y lactancia

No se ha demostrado que el uso de MACI sea seguro durante el embarazo o el periodo de lactancia. No se recomienda el uso de MACI en mujeres embarazadas.

Informe a su médico o cirujano si está embarazada o cree que pudiera estarlo.

Informe a su médico o cirujano si se encuentra en periodo de lactancia. En función de su situación particular, su médico o cirujano le aconsejarán si debe o no continuar con la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento quirúrgico tendrá un impacto importante en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Su capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse limitada durante el periodo de rehabilitación, y durante este tiempo deberá seguir estrictamente las indicaciones que le den su médico, cirujano o fisioterapeuta.

3. Cómo usar MACI

MACI solo debe ser implantado por cirujanos que estén específicamente cualificados para este tipo de cirugía.

Una pequeña cantidad de sangre (4 ml) le será extraída por una persona cualificada para análisis.

Deberá someterse a **dos procedimientos quirúrgicos** para recibir este tratamiento:

1. Durante el primer procedimiento, se tomará una muestra de células del cartílago (biopsia) de su articulación afectada, mediante **artrotomía** o **artroscopia**. Su cirujano le explicará en qué consisten los procedimientos de artrotomía y artroscopia.

La biopsia se enviará a la planta de procesamiento de células. En esta instalación, sus células del cartílago se sembrarán de forma aséptica (sin gérmenes) en un cultivo para aumentar el número de células, y luego se aplicarán sobre una membrana estéril de colágeno para fabricar MACI.

2. El implante MACI final se devolverá al cirujano. A continuación se implantará MACI en la lesión del cartílago de su articulación mediante un segundo procedimiento. MACI se mantendrá en su sitio gracias al uso de **adhesivo de fibrina**. Un adhesivo de fibrina es un tipo de pegamento obtenido a partir de proteínas humanas de la coagulación sanguínea.

El periodo de tiempo entre la biopsia y la implantación de MACI puede variar en función de la fecha del procedimiento y la calidad y el número de células obtenidas a partir de la biopsia. Por término medio este periodo será de 6 semanas, sin embargo, las células también pueden ser congeladas y mantenerse almacenadas durante un máximo de 2 años hasta que su cirujano y usted acuerden una fecha conveniente para la intervención quirúrgica. Su cirujano fijará la fecha de la implantación. En raros casos, la planta de procesamiento de células no podrá fabricar un implante MACI a partir de sus células. Si esto sucede, su cirujano le aconsejará el mejor modo de actuar.

Su médico le explicará el plan de rehabilitación específico que seguirá después de la cirugía.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando recibe un implante MACI, puede experimentar efectos adversos poco después de la implantación. Estos efectos disminuirán gradualmente con el tiempo.

Su médico puede darle otros medicamentos para ayudar a reducir los efectos adversos (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”).

Las complicaciones pueden estar relacionadas con MACI o con el procedimiento quirúrgico, o con ambos. Entre las complicaciones que pueden surgir en relación con la cirugía de la rodilla en general

están la trombosis venosa profunda (coágulo de la sangre en una vena profunda) y la embolia pulmonar (coágulo de la sangre en el pulmón debido a la obstrucción de una arteria pulmonar). **Si observa alguno de los siguientes síntomas, contacte inmediatamente a su médico**, ya que pueden ser síntomas de coagulación de la sangre:

- dificultad para respirar, dolor en el pecho y palpitaciones
- inflamación de la pierna, dolor en la pierna y enrojecimiento

Riesgos de la implantación de MACI:

Los siguientes efectos adversos **poco frecuentes** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- crecimiento excesivo del cartílago.
- el injerto puede separarse de la lesión en la articulación por completo o de forma parcial. Es posible que precise una nueva intervención quirúrgica para corregir esta situación.

Riesgos relacionados con la artrotomía o la artroscopia o con MACI

Todos los procedimientos quirúrgicos conllevan un cierto riesgo. Su cirujano se los explicará. Los siguientes efectos adversos **raros** pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas:

- infección
- inflamación
- dolor postoperatorio
- sangrado en la articulación
- rigidez/entumecimiento de la articulación
- hinchazón de la articulación
- fiebre

Su cirujano o anestesista le explicará el riesgo derivado de los procedimientos, así como cualquier riesgo adicional que sea aplicable a su situación según su historial clínico y su estado clínico actual.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, cirujano o fisioterapeuta, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de estos efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de MACI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice MACI después de la fecha de caducidad que aparece en la caja exterior y en la placa después de “CAD”.

No refrigerar o congelar. Conservar por debajo de 37 °C en el embalaje exterior hasta que vaya a ser utilizado el producto.

MACI debe usarse en los 6 días siguientes después de su liberación.

Cualquier derrame o material de desecho debe eliminarse como residuo quirúrgico de acuerdo con la práctica local.

Como este producto será utilizado durante la cirugía de la rodilla, el personal hospitalario será responsable de la correcta conservación del producto antes de su uso y durante el mismo, así como de su correcta eliminación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de MACI

El **principio activo** de MACI contiene células viables autólogas de cartílago en una membrana de colágeno de 14,5 cm² de tipo I/III, con una densidad de 0,5 a 1 millón de células por cm².

Los **demás componentes** son medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con la sal sódica del ácido 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-etanosulfónico (HEPES).

Aspecto de MACI y contenido del envase

El implante es una membrana opaca, blanquecina, que se suministra en una solución incolora de 18 ml en una placa.

Titular de la autorización de comercialización

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Copenhagen K, Dinamarca

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Durante el primer procedimiento se tomará una muestra de células del cartílago (biopsia) de la articulación afectada, mediante artrotomía o artroscopia.

La biopsia se enviará a la planta de procesamiento de células. En esta sala, las células del cartílago se sembrarán de forma aseptica en un cultivo para su crecimiento en número y se aplicarán sobre una membrana estéril de colágeno, para fabricar MACI.

MACI se volverá a enviar al cirujano. En este momento, MACI se implantará en la lesión del cartílago en la articulación afectada mediante un segundo procedimiento. El implante MACI se mantendrá en su sitio gracias al uso de adhesivo de fibrina.

El intervalo de tiempo entre la extracción de la biopsia y la implantación del implante MACI puede variar en función de la logística y por la calidad y número de células obtenidas a partir de la biopsia. Por término medio este periodo será de 6 semanas; sin embargo, las células también pueden ser criopreservadas y mantenerse almacenadas durante un máximo de 2 años hasta haber acordado una fecha conveniente para la intervención quirúrgica entre el paciente y el cirujano.

El cirujano fijará la fecha de la reimplantación de MACI consultando a al Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) o su representante local. En raros casos, el TAC no podrá fabricar un implante MACI a partir de las células disponibles. Si esto sucede, el cirujano aconsejará al paciente el mejor modo de actuar.

Consulte el Manual de Técnica Quirúrgica para obtener más información.