

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

MACI 500.000 til 1.000.000 frumur/cm² vefjanetja

2. INNIHALDSLÝSING

Hver vefjanetja inniheldur auðkenndar samgena (autologous) ræktaðar brjósksfrumur á netju.

2.1 Almenn lýsing

Auðkenndar lífvænar samgena brjósksfrumur ræktaðar ex vivo sem tjá sértæk brjósksfrumu-merkigen, sáð á CE merкта kollagenhimnu af gerð I/III úr svínum.

2.2 Innihaldslýsing

Hver vefjanetja samanstendur af auðkenndum samgena brjósksfrumum á 14,5 cm² kollagenhimnu af flokki I/III, með þéttleikann 500.000 til 1.000.000 frumur á cm², sem skurðlæknirinn lagar að stærð og lögun skemmdarinnar.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Vefjanetja.

Ígræðið er ógegnisæ, beinhvít himna sem brjósksfrumum hefur verið sáð í og er í 18 ml litlausri lausn í skál.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

MACI er ætlað til viðgerða á fullþykktar brjósskemmdum í hné með einkennum (flokkur III og IV á umbreytta Outerbridge kvarðanum) sem eru 3-20 cm² hjá fullorðnum sjúklingum með fullþroska beinagrind.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

MACI er einungis ætlað til samgena notkunar.

MACI skal notað af skurðlækni sem er sérstaklega þjálfður og með fullgild réttindi til notkunar á MACI.

Skammtar

Magn MACI sem gefið er fer eftir stærð (yfirborð í cm²) brjósskemmdarinnar. Skurðlæknirinn lagar vefjanetjuna að stærð og lögun skemmdarinnar til að tryggja að skemmda svæðið sé fullkomlega þakið og frumuhlið ígræðisins látin snúa niður. Hver gefinn skammtur samsvarar 500.000 til 1.000.000 samgena frumum/cm² af vefjanetju.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Notkun MACI hjá þessum aldurshópi hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er mælt með notkun á MACI hjá öldruðum með útbreidda brjóskeyðingu eða slitgigt.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MACI hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til ísetningar í vef.

Skemmda beðinn skal aðeins hreinsa niður að neðanbrjóskplötu (subchondral plate) en ekki í gegnum hana. Forðast skal blæðingu í gegnum neðanbrjóskplötu en ef blæðing verður þarf að stöðva hana. Adrenalín eða fibrín vefjalím (sjá kafla 4.5), sem borið er sparlega beint á blæðingastaði eru hentug blóðstorkuefni.

Ísetning MACI í vef er gerð með sæfðri skurðtækni og krefst bæði undirbúnings á skemmda beðnum og notkun fibrín vefjalíms á grunnflöt og brún skemmdarinnar til að festa ígræðið. Skurðlæknirinn getur ákveðið að sauma nokkur spor með uppleysanlegum saum til að auka öryggi. Ísetningunni skal fylgt eftir með viðeigandi endurhæfingaráætlun (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um undirbúning og meðhöndlun á MACI má finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1, fyrir svínaafurðum eða leifum efnispátta sem borist geta á milli við framleiðslu á MACI, þar á meðal nautgripasermi og gentamicíni.
- Veruleg slitgigt í hné.
- Bólguliðagigt, liðbólgujúkdómur eða ómeðhöndlaðar, meðfæddar blóðstorkutruflanir.
- Vaxtarlína í lærlegg er ekki fulllökkuð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

MACI er samgena ígræði og má aðeins nota handa þeim sjúklingi sem það er framleitt fyrir. Ísetning MACI í vef skal fara fram með liðskurði við sæfðar aðstæður. Takmörkuð reynsla er af ísetningu MACI í hné með liðspeglun, þó má koma MACI fyrir með liðspeglun að vild meðferðarlæknisins.

Varúðarreglur við notkun

Fresta skal aðgerð tímabundið hjá sjúklingum með staðbundnar bólgur eða virkar sýkingar í beini, liðum eða aðliggjandi mjúkvefjum, þar til bati hefur verið staðfestur.

Í lykilrannsókninni á MACI voru sjúklingar útilokaðir ef þeir voru með sögu um slitgigt (Kellgren-Lawrence stig 3 eða 4) í útsetta hnénu eða samhliða bólgujúkdóm.

Sinna þarf öðrum skemmdum áður en eða samtímis ísetningu MACI til að skapa hagstætt umhverfi fyrir lækningu m.a.:

- Skemmdir á liðþófa: Óstöðugan eða rifinn liðþófa þarf að lagfæra, endurnýja eða fjarlægja að hluta. Ekki er mælt með MACI þegar allur liðþófinn hefur verið fjarlægður nema að undangenginni liðþófaígræðslu í áföngum eða samhliða.
- Óstöðug krossbönd: Liðirnir eiga ekki að vera of eftirgefanlegir. Bæði fremri og aftari krossbönd þurfa að vera stöðug annars þarf að endurbyggja þau til að draga úr hliðrun eða snúningi í liðnum.
- Röng línulega: Sköflungs-lærleggslíðurinn þarf að vera í beinni línu. Óeðlilegt álag inn (varus) eða út (valdgus) getur stefnt ígræðinu í hættu og þarf að lagfæra með fleygskurði eða álíka aðgerð. Við meðferð skemmda í völtu (trochlea) og hnéskei þarf að lagfæra óeðlilega hreyfingu í hnéskei áður eða samhliða ísetningu MACI.

Liðblæðing eftir aðgerð verður aðallega hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til blæðinga eða vegna lélegrar blæðingastjórnunar í aðgerð. Athuga þarf virkni storkukerfis hjá sjúklingi fyrir aðgerð. Gefa skal segavarnarlyf í forvarnarskyni í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

Fylgja skal gildandi reglum á hverjum stað varðandi notkun fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferðar við bæklunarskurðlækningar.

Vegna takmarkaðrar reynslu er ekki mælt með notkun á MACI í aðra liði en hnéliði.

MACI er afhent eftir staðfestingu á flýtiprófun á sæfingu með tilliti til örvera til að staðfesta fjarveru örveruvaxtar. Endanlegar niðurstöður sæfingarprófana liggja ekki fyrir við afhendingu. Ef jákvæðar niðurstöður sæfingarprófana koma í ljós, verður haft samband við meðferðarlækni til að ræða hvort hætta eigi við ísetningu í vef eða gera aðgerðaráætlun byggða á aðstæðum viðkomandi sjúklings og áhættumati.

Endurhæfing

Mælt er með sjúkráþjálfun undir eftirliti þar með talin fótaferð snemma, hreyfiferils æfingar og létt álag á liðinn, eins fljótt og hægt er til að stuðla að þroska ígræðisins og minnka hættu á segareki eftir aðgerð og stirðeika í liðum. Eftir ísetningu á sjúklingur að fylgja viðeigandi áfangaskiptri sjúkráþjálfunaráætlun undir eftirliti, samkvæmt fyrirmælum meðferðarlækni sem byggjast á MACI endurhæfingarhandbókinni. Þetta á m.a. að fela í sér ákveðnar eða smáauknar hreyfingar til að draga úr hættu á myndun bandvefs í lið og stígvaxandi álag á liðinn. Hvenær hefja skal aftur íþróttaiðkun þarf að ákveða í hverju tilviki fyrir sig í samráði við heilbrigðisstarfsfólk.

Tilvik þar sem ekki er hægt að afhenda MACI

Í sumum tilvikum getur það gerst að gjafabréfskrumur sjúklings eru ekki ræktanlegar eða að forsendur afhendingar (sjá kafla 6.6) eru ekki uppfylltar vegna ónógra gæða vefjasýnis, eiginleika sjúklings eða framleiðslugalla. Í sumum tilvikum er því ekki hægt að afhenda MACI.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki má nota fibrín vefjalím sem inniheldur formaldehýð með MACI þar sem formaldehýð hefur eitúráhrif á brjósksfrumur.

Þótt mælt sé með verkjalyfjum til inntöku eftir aðgerð er ekki mælt með verkjalyfjagjöf í liði þar sem rannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á liðbrjóska og brjósksfrumur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Hefðbundnar eiturefnarannsóknir á æxlun og þroska eru ekki taldar eiga við, miðað við eðli og fyrirhugaða klíniska notkun lyfsins. Í ljósi uppruna og eðlis lyfsins er ekki gert ráð fyrir aukaverkunum af MACI á meðgöngu. Hinsvegar, þar sem MACI er ígrætt með skurðaðgerð er ekki mælt með notkun MACI á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun MACI meðan á brjóstagjöf stendur. Í ljósi uppruna og eðlis lyfsins er ekki gert ráð fyrir aukaverkunum af MACI á barn á brjósti. Hinsvegar, þar sem MACI er ígrætt með skurðaðgerð þarf að veita og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta tímabundið meðferð með MACI.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru um möguleg áhrif MACI meðferðar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem ferlið felur í sér skurðaðgerð, hefur ísetning MACI í vef mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðan á þeirri endurhæfingu stendur sem fylgir í kjölfar meðferðar með MACI skulu sjúklingar leita ráða hjá meðferðarlækninum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Samkvæmt útsetningu hjá fleiri en 6.000 sjúklingum fyrir MACI meðferð á hné, geta fylgikvillar tengst liðskurðinum, almennum fylgikvillum tengdum skurðaðgerð, öðrum vefjaskemmdum í hné (svo sem í liðböndum eða liðþófum) eða vefjasýnatökunni. Fylgikvillar sem tengjast almennt skurðaðgerð á hné geta m.a. verið djúpláðasegi og segarek til lungna. Aðrir fylgikvillar hafa tengst MACI. Eftirfarandi veigamikil áhættuáttvik tengjast MACI eða fylgikvillum í eða eftir aðgerð:

Tengjast MACI:

- Ofvöxtur ígræðis með einkennum
- Laglosun ígræðis (heildar eða að hluta, getur leitt til lausra agna í liðnum eða misheppnað ígræði)

Fylgikvillar sem tengjast skurðaðgerð á hné:

- Liðblæðing
- Bandvefsmyndun í liðnum
- Staðbundin bólga á skurðstað

- Staðbundin sýking á skurðstað
- Blóðsegamyndun

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Flokkun eftir líffærum	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýktur liður Sýking í sári Staðbundin sýking
Stoðkerfi og stoðvefur		Bandvefsmyndun í liðum Liðslímubólga Sinarbólga Liðblæðingar Liðverkur Aukinn liðvökvi Liðbólga Stífleiki í lið Bjúgur í beinum Minnkuð hreyfigeta í lið
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bólga Ofhitnun Sótthiti Bjúgur á ísetningarstað
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun á C-reactive próteini
Áverkar og eitranir	Laglosun ígræðis Vandamál tengd ígræðis Ofvöxtur ígræðis	Ígræði losnar Brjóskskemmd

Lýsing á völdum aukaverkunum

Laglosun ígræðis:

Með laglosun ígræðis er átt við að ígræði losnar, að hluta til eða alveg, frá beini undir brjóski og frá nærliggjandi brjóski. Heildar laglosun ígræðis er alvarlegur fylgikvilli og sjúklingurinn getur fengið læst hné, verki og bólgu eftir bráða liðtögnun á hné.

Áhættuþættir laglosunar ígræðis eru meðal annars, en eru ekki takmarkaðir við lélegt sjúklingaval, ráðlagðri skurðaðgerðatækni er ekki vel fylgt, samhliða vefjaskemmdir eru ekki meðhöndlaðar, aðferðalýsingu endurhæfingarmeðferðar er ekki fylgt eða áverkar eru á hné eftir aðgerð.

Ofvöxtur ígræðis:

Ofvöxtur ígræðis með einkennum er fylgikvilli sem getur komið fyrir þegar MACI er notað.

Einkenni geta m.a. verið tog eða sársauki. Engir áhættuhópar eða sérstakir áhættuþættir eru þekktir hvað varðar ofvöxt ígræðis hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með MACI. Sjúklingar geta þurft að gangast undir sárahreinsun með liðspeglun í þeim vef sem ofvöxturinn á sér stað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmun

Á ekki við.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur vöðvasjúkdóma- og beinagrindarlyf, ATC flokkur: M09AX02

Klínískar lyfjafræðirannsóknir hafa ekki verið gerðar á MACI. Fyrirliggjandi klínískar og forklínískar vísbendingar benda til þess að samgena brjósksfrumur á kollagenhimnu stuðla að frumfjölgun og endursérhæfingu sáðra frumna og getur leitt til myndunar á viðgerðarvef sem líkist glærubrjóska.

MACI hefur verið rannsakað í samhlíða, slembaðri, opinni rannsókn á 144 sjúklingum með staðbundna brjóskskemmd í hné af stærðinni 3-20 cm² (miðgildi 4 cm²) Outerbridge af flokki III eða IV. Sjöttíu og tveir sjúklingar voru meðhöndlaðir með MACI og 72 með örsprungu skurðaðgerð (microfracture). Miðgildi aldurs sjúklinga var 34 til 35 ár (aldursbil: 18 til 54), og miðgildi líkamsþyngdarstuðuls var 26. Meirihluti sjúklinganna hafði áður gengist undir a.m.k. eina bæklunaraðgerð á hné. MACI reyndist betur en örsprungu skurðaðgerð með tilliti til verkja og virkni samkvæmt KOOS kvarðanum (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Sjá hlutfall svarenda í töflu 1 hér að neðan.

Meðferðarbrestur var hjá fjórum sjúklingum í örsprungu-meðferðarhópnum, á móti einum í MACI-meðferðarhópnum. Enginn marktækur munur kom fram á byggingarmerkjum brjósksviðgerða á milli meðferðanna tveggja samkvæmt ICRS (International Cartilage Repair Society) II heildarmati á vefjafræðiskor vefjasýna og mati á fyllingu eyddra bletta skv. segulómun.

Tafla 1: KOOS svörunarhlutfall*: Heildargreining

n (%)	MACI N=72	Örsprungu skurðaðgerð N=72	p-gildi
Heimsókn 10 (vika 104) Lagskipt eftir setri			
Svörun	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Ekki svörun	9 (12,50)	20 (27,78)	
Vantar	0	3 (4,17)	
Heimsókn 10 (vika 104) Ólagskipt			
Svörun	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Ekki svörun	7 (9,72)	18 (25,00)	
Vantar	3 (4,17)	6 (8,33)	

*KOOS svörunarhlutfall: Svörun er skilgreind sem framför á KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome) kvarðanum frá upphafsgildi um minnst 10 stig á 100 stiga kvarða.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á MACI hjá börnum frá því að vaxtarlína í hné hefur lokast þar til þau ná 18 ára aldri (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dæmigerðar klínískar lyfjavarfarannsóknir á MACI hafa ekki verið gerðar. Lyfjahvörf MACI tengjast uppsogi kollagenhimnunnar sem er próteinsundrandi fyrir tilstilli ferli frumna nálægt skemmd. Himnan uppsogast á nokkrum mánuðum eftir ísetningu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar sem eru byggðar á ísetningu MACI í kanínur og hesta leiddu ekki í ljós sérstaka áhættu fyrir menn.

Forklínískar *in vitro* rannsóknir hafa leitt í ljós að kollagenhimnan hefur hvorki eiturverkun á frumur né stökkbreytandi áhrif, er ekki hvarfgjörn (skammtíma- og langtíma ísetningu), er ekki ofnæmisvaldandi, óverulega ertandi, án eiturverkana (bráðar, altækar).

Rannsókn á kaninum sýndi fram á að þremur mánuðum eftir ísetningu í vef var lágmarksfjöldi bólgufrumna nálægt skemmd, með breytilegri brjóskmyndun. Í rannsókn á hestum kom minniháttar bólgusvörun fram sem einkenndist af lítilsháttar aukningu liðvökva og vægri uppsöfnun eitilfrumna í liðvökva eftir 3 mánuði. Eftir 6 mánuði höfðu þessi einkenni dvínað þannig að útlit liðvökvans varð eðlilegt. Engar vísbendingar voru um umfangsmikil bólguviðbrögð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM; vatnsfrítt kalsíumklóríð, járníntrát.9H₂O, kalíumklóríð, vatnsfrítt magnesíumsúlfat, natríumklóríð, natríumbíkarbónat, einbasíkt kalíumfosfat H₂O, D-glúkósi, L-arginín.HCl, L-cystín.2HCl, L-glútamín, glýsín, L-histidín.HCl.H₂O, L-ísólefsín, L-lefsín, L-lýsín.HCl, L-meþíónín, L-fenýlalanín, L-serín, L-þreónín, L-trýptófan, L-týrósín.2Na.2H₂O, L-valín, D-kalsíum pantótenat, kólinklóríð, fólínsýra, i-inósítól, níasínamíð, ríbóflavín, tíamín.HCl, píridoxín.HCl) með 4(2hýdroxýethyl)píperasín-1-etansúlfónsýru natríum (HEPES) pH stillt með HCl eða NaOH og osmólalstyrk með NaCl.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

6 sólarhringar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið MACI í ytri umbúðum fram að notkun. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í ytri umbúðum við lægri hita en 37°C.

6.5 Gerð fláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

MACI er flutt í sérútbúnum, sæfðum, innsigluðum skálum úr glæru pólýstýreni.

Hver skál inniheldur 1 vefjanetju sem er fest með grænum pólýkarbónat krosshring og lokað með grænu pólýkarbónat loki fyrir flutning.

Hver skál er innsigluð í gammageisluðum glærum plastpoka.

MACI er í 1 til 2 skálum sem eru í 95 kPa poka (ytri poki) með rakadrægu efni fyrir flutning.

Pakkningin er síðan látin í öskju með umlykjandi gelpökkum til einangrunar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Í fyrstu aðgerðinni verður tekið sýni af heilbrigðum brjóskef (vefjasýni) úr skemmda liðnum með liðskurði eða liðspeglum.

Vefjasýnið verður sent á sérstaka frumurannsóknastofu þar sem brjóskefjum verða ræktaðar með smitgát til að auka fjölda frumna, þær eru svo settar á sæfða CE merktu kollagenhimnu af gerð I/III úr svínunum til framleiðslu á MACI. MACI verður afhent eftir jákvæðar niðurstöður prófana, þar sem mat er lagt á lífvænleika brjóskefumna, auðkenni, virkni, lágmarksfjölda frumna, inneitur (endotoxin), sæfingu fyrir afhendingu og berfryminga (mycoplasma).

MACI verður síðan sent á aðgerðarstaðinn. Á þessum tímapunkti verður MACI grætt í brjóskskemmdina í skemmda liðnum með annarri aðgerð. MACI ígræðið verður fest með fibrín vefjalími.

Tíminn frá því að vefjasýnið er fjarlægt og fram að ísetningu MACI getur verið mismunandi eftir skipulagi við ferlið, gæðum og fjölda frumna sem fást úr vefjasýninu. Lágmarkstími er 6 vikur, hinsvegar er einnig mögulegt að frysta og geyma frumur í allt að 24 mánuði þar til aðgerðardagur hefur verið ákveðinn.

Skurðlæknirinn ákveður dagsetningu fyrir MACI ísetningu í samráði við markaðsleyfishafann eða fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur markaðsleyfishafinn ekki framleitt MACI ígræði úr fyrirbyggjandi frumum. Ef það gerist leiðbeinir skurðlæknirinn sjúklingnum hvað best sé að gera í framhaldinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi sem skurðstofuúrgangi, í samræmi við gildandi reglur.

Sjá Surgical Technique Manual fyrir frekari upplýsingar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kaupmannahöfn K
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/847/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júní 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK-2770 Kastrup
Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK-2770 Kastrup
Danmörk

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávisun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum og notkun þess er takmörkuð við tiltekin sérfræðisvið (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal leita samþykkis viðeigandi heilbrigðisyfirvalda í hverju aðildarríki fyrir sig hvað innihald og dreifingu fræðsluefnis varðar, áður en MACI er markaðssett í því landi. Markaðsleyfishafi skal tryggja að skurðlæknar og annað heilbrigðisstarfsfólk, sem kemur að meðhöndlun og notkun MACI eða eininga þess, sem og þeir sem koma að eftirfylgni sjúklinga sem fengið hafa MACI á heilbrigðisstofnuninni, fái fræðsluefnið í hendur áður en vefjanetjan er afhent einstökum heilbrigðisstofnunum.

Markaðsleyfishafi skal tryggja rekjanleika hvers ígræðis með því að nota sérstakt auðkennisnúmer sem úthlutað er hverju vefjasýni (auðkennisnúmer vefjasýnis), himnu og endanlegri MACI vefjanetju (auðkennisnúmer markaðsleyfishafa), eins og lýst er í áætlun um áhættustjórnun.

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk skal samanstanda af eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fræðsluefni um skurðaðgerðirnar
- Fræðsluefni um viðeigandi eftirfylgni

Í fræðsluefni fyrir skurðlækna og annað heilbrigðisstarfsfólk sem kemur að aðgerð hjá sjúklingum sem fá MACI skulu koma fram eftirfarandi lykilatriði:

- Leiðbeiningar um val á sjúklingum sem uppfylla skilyrði fyrir MACI meðferð og mikilvægi þess að nota MACI eingöngu við samþykktar ábendingar
- Mikilvægi þess að útskýra fyrir sjúklingunum:
 - Áhættuna sem fylgir skurðaðgerðinni og MACI
 - Nauðsyn klínískrar eftirfylgni
 - Nauðsyn endurhæfingar í kjölfar viðgerða á liðbrjóski
- Nauðsyn þess að skima gjafa með spurningalista fyrir sjúklinga og prófum fyrir lifrabólgu C, lifrabólgu B, HIV og sárásótt
- Ítarlegar upplýsingar um töku vefjasýnis, geymslu og meðhöndlun þess
- Upplýsingar um að MACI er samgena vefjanetja og sem má eingöngu nota hjá þeim sjúklingi sem vefjasýnið er fengið úr. Ítarlegar upplýsingar um móttöku, geymslu og meðhöndlun MACI og undirbúning þess fyrir ísetningu, þ.m.t. milligátun á sjúklingaupplýsingum og auðkennisnúmeri vefjasýnis og auðkennisnúmeri MACI vefjanetju.
- Ítarlegar upplýsingar um ísetningaraðferð
- Ítarlegar upplýsingar um viðeigandi förgun afskurðar MACI ígræðis eða ónotaðra MACI ígræða
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig greina skal vísbendingar um mikilvæga, þekkta áhættu, eða hugsanlega áhættu af völdum vefjanetjunnar
- Ítarlegar upplýsingar um klíníska eftirfylgni

Í fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem kemur að eftirfylgni við sjúklinga sem fá MACI skulu koma fram eftirfarandi lykilatriði:

- Nauðsyn endurhæfingar í kjölfar viðgerða á liðbrjóski
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig greina skal vísbendingar um mikilvæga, þekkta áhættu, eða hugsanlega áhættu vegna vefjanetjunnar
- Ítarlegar upplýsingar um endurhæfingaráætlun
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA, YTRI POKI

1. HEITI LYFS

MACI 500.000 - 1.000.000 frumur/cm² vefjanetja
Hver vefjanetja inniheldur auðkenndar samgena ræktaðar brjóskfrumur

2. VIRK(T) EFNI

Samgena brjóskfrumur á 14,5 cm² kollagenhimnu af gerð I/III með þéttleikann 500.000 og 1.000.000 frumur á cm²

3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni:
Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) með 4-(2-hýdroxýetyl)píperasín-1-etansúlfónsýru natríum (HEPES)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Vefjanetja.
1 til 2 vefjanetjur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til ísetningar í vef.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Geymið við lægri hita en 37°C í öskjunni fram að notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi sem skurðstofuúrgangi, í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kaupmannahöfn K
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/847/001

13. LOTUNÚMER, FRAMLEIÐSLU OG GJAFAKÓTAR

Lot: {lotunúmer}
Vefjasýni: {númer vefjasýnis}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKÁL

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

MACI 500.000 - 1.000.000 frumur/cm² vefjanetja

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot: {lotunúmer}

Sjúklingur: (nafn - fæðingardagur) {DD. Mmm. ÁÁÁÁ}

Vefjasýni: {vefjasýni númer}

Netja: 1/1

Netja: 1/2

Netja: 2/2

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 vefjanetja.

6. ANNAD

Einungis til samgena notkunar.

B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
MACI 500.000 til 1.000.000 frumur/cm² til ísetningar í vef**

Auðkenndar samgena ræktaðar brjósksfrumur á netju

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, skurðlæknisins eða sjúkraþjálfarans ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, skurðlækninn eða sjúkraþjálfarann vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um MACI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota MACI
3. Hvernig nota á MACI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MACI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um MACI og við hverju það er notað

MACI er notað handa fullorðnum til viðgerða á brjóskskemmdum í hnélið. Brjósks er vefur sem er í öllum liðum líkamans, það verndar beinendana og gerir liðunum kleift að starfa hnökralaust.

MACI er ígræði sem samanstendur af kollagenhimnu úr svínum sem inniheldur þínar eigin brjósksfrumur (kallaðar samgenga brjósksfrumur) og er grætt í hnélið. Samgena þýðir að þínar eigin frumur eru notaðar úr hnénu á þér (teknar með vefjasýni) og ræktaðar utan líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota MACI

EKKI má nota MACI:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefna MACI (talin upp í kafla 6), svínaafurðum, nautgripasermi (prótein úr nautgripum) eða gentamicíni (sýklalyf)
- ef þú ert með verulega slitgigt í hné (sjúkdómur í liðum með verkjum og bólgu)
- ef þú ert með bólguliðagigt eða liðbólgu sjúkdóm í hné
- ef þú ert með þekktan ómeðhöndlaðan blæðingasjúkdóm
- ef vaxtarlína í hné er ekki fulllukuð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

MACI ígræðið hefur verið framleitt sérstaklega fyrir þig og ekki er hægt að nota það handa öðrum sjúklingum.

MACI skal ígrætt í sæmilega heilbrigðan lið. Það þýðir að lagfæra þarf aðra kvilla í liðnum áður eða um leið og ísetning MACI fer fram.

Ef þú færð skyndilega eða hefur nýlega fengið **sýkingar í bein eða liði**, skal fresta MACI aðgerðinni tímabundið þar til lækinnir telur að þú hafir náð þér.

Láttu lækinn eða skurðlækinn vita ef þú ert með blæðingatilhneigingu eða ef hætta er á blæðingum eftir skurðaðgerðir.

Hugsanlega færðu sýklalyf eða verkjalyf til að draga úr ákveðnum aukaverkunum.

Mikilvægt er að þú fylgir nákvæmlega þeirri endurhæfingaráætlun sem lækinnir ráðleggur. Þú skalt ræða við lækinn eða sjúkrahjálfa hvenær hefja skuli ákveðnar æfingar að nýju.

Skurðlækinn gefur frekari upplýsingar um önnur atriði sem eiga sérstaklega við í þínu tilviki.

Önnur tilvik þar sem ekki er mögulegt að nota MACI

Jafnvel þótt skurðlækinn hafi þegar tekið lítið sýni af brjósfrumum (vefjasýni) sem þarf til að framleiða MACI ígræðið, **er mögulegt að ekki verði hægt að meðhöndla þig með MACI.** Til dæmis ef:

- gæði vefjasýnisins eru ekki nægjanleg til að framleiða MACI fyrir þig
- ekki er hægt að rækta frumurnar á rannsóknarstofunni
- ræktuðu frumurnar uppfylla ekki allar gæðakröfur.

Í slíkum tilvikum mun skurðlækinn verða upplýstur og velur hugsanlega aðra meðferð fyrir þig.

Aldraðir

Ekki er mælt með notkun MACI hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára og eru með útbreidda brjóskrýrnun eða slitgigt (sjúkdómur í liðum með sársauka og bólgu).

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun MACI fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða MACI

Látið lækinn, skurðlækinn eða sjúkrahjálfa vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Leitaðu frekari upplýsinga hjá læknum eða skurðlæknum varðandi verkjalyf sem öruggt er að nota. Ekki er mælt með því að verkjalyf séu gefin beint í lið.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi MACI á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

MACI er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Láttu lækinn eða skurðlækinn vita ef þú ert þunguð eða telur þig geta verið þunguð.

Leitaðu ráða hjá læknum eða skurðlæknum ef þú ert með barn á brjósti. Það fer eftir aðstæðum þínum hvort lækinn eða skurðlækinn ráðleggi áframhaldandi brjóstgjöf eða hvort henni skuli hætt.

Akstur og notkun véla

Skurðaðgerðin hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar vélar.

Hugsanlega þarf að takmarka akstur og notkun véla meðan á endurhæfingu stendur og fylgja skal ráðum læknisins, skurðlæknisins eða sjúkraþjálfarans í hvívetna.

3. Hvernig nota á MACI

Einungis skurðlæknar sem hafa fengið sérstaka þjálfun í þessari tegund skurðaðgerða mega sjá um ísetningu MACI.

Sérhæfður heilbrigðisstarfsmaður tekur smá blóðpróf (4 ml) til rannsóknar.

Þú þarft að gangast undir **tvær skurðaðgerðir** til að fá þessa meðferð:

1. Í fyrstu aðgerðinni er tekið sýni af heilbrigðum brjósksfrumum (vefjasýni) úr liðnum með **liðskurði** eða **liðspeglun**. Skurðlæknirinn útskýrir hvað liðskurður og liðspeglun er.

Vefjasýnið verður sent á sérstaka frumurannsóknastofu þar sem brjósksfrumur þínar verða ræktaðar með smitgát (án sóttkveikja) til þess að auka fjölda frumna, þær eru svo settar á sæfða kollagenhimnu til að framleiða MACI.

2. Tilbúna MACI ígræðið verður sent til skurðlæknisins. MACI verður síðan grætt í brjóskskemmdina í liðnum í annarri aðgerð. MACI verður fest með **fíbrín vefjalími**. Fíbrín vefjalím er eins konar lím sem er framleitt úr blóðstorkupróteinum úr mönnum.

Tíminn frá því að vefjasýnið er tekið og fram að ísetningu MACI getur verið mismunandi eftir aðgerðardegi og gæðum og fjölda frumna í vefjasýninu. Að meðaltali eru þetta 6 vikur, hinsvegar er einnig mögulegt að frysta og geyma frumur í allt að 2 ár þar til þú og skurðlæknirinn hafið ákveðið hentugan aðgerðardag. Skurðlæknirinn mun ákveða dagsetningu ísetningarinnar.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur rannsóknastofan ekki framleitt MACI úr frumunum. Ef slíkt gerist ráðleggur skurðlæknirinn hvað best sé að gera í framhaldinu.

Læknirinn ræðir við þig um sérstaka endurhæfingaráætlun sem fylgir í kjölfar aðgerðarinnar.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur MACI valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú færð MACI, getur þú fundið fyrir aukaverkunum fljótlega eftir ísetninguna. Með tímanum dregur smám saman úr aukaverkunum.

Læknirinn gefur þér hugsanlega önnur lyf til að draga úr aukaverkunum (sjá kafla 2 „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

Fylgikvillar geta tengst notkun MACI, skurðaðgerðinni eða hvoru tveggja. Fylgikvillar sem tengjast skurðaðgerð á hné geta m.a. verið djúpbláðasegi (blóðtappi í djúpum bláæðum) og segarek til lungna (blóðtappi í lungum vegna stíflu í lungnaslagæð). **Hafðu samstundis samband við lækinn ef eftirfarandi einkenni koma fram**, þar sem þetta geta verið einkenni blóðtappa:

- öndunarerfiðleikar, brjóstverkur og hjartsláttarónot
- bólga í fótleggjum, verkur í fótleggjum og roði

Áhætta sem tengist ísetningu MACI:

Eftirfarandi **sjaldgæfar** aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum:

- of mikill brjóskvöxtur.
- ígræðið getur losnað alveg eða að hluta frá liðskemmdinni. Þú gætir þurft aðra skurðaðgerð til að lagfæra þetta

Áhætta sem tengist liðskurði, liðspeglun eða MACI

Öllum skurðaðgerðum fylgir ákveðin áhætta. Skurðlæknirinn útskýrir þetta fyrir þér.

Eftirfarandi **mjög sjaldgæfar** aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum:

- sýking
- bólga
- verkir eftir aðgerð
- blæðing í liðnum
- stífleiki/dofi í liðnum
- bólga í liðnum
- hiti

Skurðlæknirinn eða svæfingalæknirinn útskýrir þá áhættu sem tengist aðgerðinni ásamt annarri hugsanlegri áhættu sem á við um þig vegna sjúkrasögu þinnar og núverandi ástands.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, skurðlækninn eða sjúkrahjálfarann vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á MACI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota MACI eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og á skálinni á eftir EXP.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Geymið við lægri hita en 37°C í öskjunni þar til rétt fyrir notkun.

Nota skal MACI innan 6 sólarhringa eftir útgáfudagsetningu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi sem skurðstofuúrgangi, í samræmi við gildandi reglur.

Þar sem lyfið verður notað við skurðaðgerð á hné, ber starfsfólk sjúkrahússins ábyrgð á réttri geymslu lyfsins bæði fyrir og við notkun sem og ábyrgð á réttri förgun lyfsins.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

MACI inniheldur

Virka innihaldsefnið í MACI samanstendur af lífvænlegum samgena brjósksfrumum á 14,5 cm² kollagenhimnu af gerð I/III, með þéttleikann á milli 0,5 og 1 milljón frumur á cm².

Önnur innihaldsefni eru Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) með 4-(2-hýdroxýetýl)píperasín-1-etansúlfónsýru natríum (HEPES)

Lýsing á útliti MACI og pakkingastærðir

Ígræðið er ógegnæ, beinhvít himna í 18 ml af litlausri lausn í skál.

Markaðsleyfishafi

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Kaupmannahöfn K, Danmörk

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Í fyrstu aðgerðinni verður tekið sýni af heilbrigðum brjósksfrumum (vefjasýni) úr skemmda liðnum með liðskurði eða liðspeglun.

Vefjasýnið verður sent á sérstaka frumurannsóknastofu þar sem brjósksfrumurnar verða ræktaðar með smitgát til að auka fjölda frumna, þær eru svo settar á sæfða kollagenhimnu til framleiðslu á MACI.

MACI verður síðan sent til skurðlæknisins. Á þessum tímapunkti verður MACI grætt í brjósskemmdina í skemmda liðnum með annarri aðgerð. MACI ígræðið verður fest með fibrín vefjalími.

Tíminn frá því að vefjasýnið er fjarlægt og fram að ísetningu MACI getur verið mismunandi en það fer eftir skipulagi við ferlið, gæðum og fjölda frumna sem fást úr vefjasýninu. Lágmarkstími er 6 vikur, hinsvegar er einnig mögulegt að frýsta og geyma frumur í allt að 24 mánuði þar til aðgerðardagur hefur verið ákveðinn.

Skurðlæknirinn ákveður dagsetningu fyrir MACI ísetningu í samráði við markaðsleyfishafann eða fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur markaðsleyfishafinn ekki framleitt MACI ígræði úr fyrirbyggjandi frumum. Ef það gerist leiðbeinir skurðlæknirinn sjúklingnum hvað best sé að gera í framhaldinu.

Sjá Surgical Technique Manual fyrir frekari upplýsingar.