

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MACI 500.000-1.000.000 cellule/cm² matrice impiantabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun impianto contiene condrociti autologhi caratterizzati, coltivati e applicati su matrice.

2.1 Descrizione generale

Condrociti autologhi vitali caratterizzati, espansi *ex vivo* esprimenti geni marker specifici per i condrociti, seminati su una membrana di collagene di tipo I/III di origine suina con marchio CE.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ciascuna matrice impiantabile è composta da condrociti autologhi caratterizzati posti su una membrana di collagene di tipo I/III di 14,5 cm², a una densità di 500.000-1.000.000 cellule per cm², che verrà adattata dal chirurgo in base alle dimensioni e alla forma del difetto.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Matrice impiantabile.

L'impianto è una membrana opaca, biancastra, sulla quale sono seminati i condrociti, fornita in 18 ml di soluzione incolore all'interno di una piastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MACI è indicato per la riparazione di difetti sintomatici a tutto spessore della cartilagine del ginocchio (grado III e IV della scala Outerbridge modificata) di 3-20 cm² in pazienti adulti con scheletro maturo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MACI è indicato solo per uso autologo.

MACI deve essere somministrato da un chirurgo con formazione specifica ed esperienza nell'uso di MACI.

Posologia

La quantità di MACI somministrata dipende dalle dimensioni (superficie in cm²) del difetto cartilagineo. La matrice impiantabile è tagliata dal chirurgo per adattarla alle dimensioni e alla forma del difetto, allo scopo di garantire che l'area danneggiata sia completamente coperta e che l'impianto sia inserito con il lato contenente le cellule rivolto verso il basso. La dose somministrata corrisponde a 500.000-1.000.000 cellule autologhe/cm² di matrice impiantabile.

Popolazioni speciali

Anziani (oltre 65 anni di età)

L'uso di MACI in questa fascia di età non è stato studiato. L'uso di MACI negli anziani con degenerazione generalizzata della cartilagine o osteoartrite non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MACI nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per impianto.

Il letto del difetto deve essere ripulito solo sotto al piatto subcondrale e non attraverso quest'ultimo. Si deve evitare il sanguinamento attraverso il piatto subcondrale; se questo dovesse verificarsi, deve essere controllato. Un sigillante a base di epinefrina o fibrina (vedere paragrafo 4.5), applicato in quantità esigua direttamente sui punti di sanguinamento, è un agente emostatico adatto.

L'impianto di MACI è eseguito con l'ausilio di tecniche chirurgiche sterili e richiede sia la preparazione del letto del difetto che l'applicazione del sigillante a base di fibrina alla base e sul margine del difetto, al fine di fissare l'impianto. A discrezione del chirurgo, per ulteriore sicurezza possono essere anche applicati alcuni punti di sutura staccati assorbibili.

L'impianto deve essere seguito da un adeguato programma di riabilitazione (vedere paragrafo 4.4).

Per informazioni sulla preparazione e sulla manipolazione di MACI, si rinvia al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ai prodotti di origine suina o a qualsiasi componente residuo derivato dalla produzione di MACI, incluso il siero bovino e la gentamicina.
- Osteoartrite di grado severo del ginocchio.
- Artrite infiammatoria, malattia infiammatoria delle articolazioni o alterazioni congenite non corrette della coagulazione del sangue.
- Pazienti con una piastra di crescita epifisaria femorale non ancora completamente saldata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

MACI è un impianto autologo e deve essere somministrato solo al paziente per il quale è stato prodotto. L'impianto di MACI deve essere eseguito in artrotomia e in condizioni sterili. Si dispone di esperienza limitata con l'impianto in artroscopia di MACI nel ginocchio, tuttavia la tecnica artroscopica può essere utilizzata per applicare MACI, a discrezione del medico.

Precauzioni d'impiego

Gli impianti su pazienti con infiammazione locale o infezioni attive dell'osso, dell'articolazione e del tessuto molle circostante devono essere temporaneamente rinviati in attesa di guarigione documentata.

Nello studio principale di MACI, sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di osteoartrite (stadio 3 o 4 secondo Kellgren–Lawrence) nel ginocchio target o con patologia infiammatoria concomitante.

Per creare un ambiente favorevole alla guarigione, le patologie concomitanti devono essere trattate prima dell'impianto di MACI o contemporaneamente ad esso. Queste comprendono:

- Patologie del menisco: il menisco instabile o lacerato richiede riparazione, sostituzione o meniscectomia parziale. MACI non è raccomandato in pazienti con meniscectomia totale, a meno che l'insufficienza meniscale possa essere trattata con un impianto meniscale effettuato contemporaneamente o in più fasi.
- Instabilità del legamento crociato: l'articolazione non deve possedere eccessiva lassità. Sia i legamenti crociati anteriori che posteriori devono essere stabili o sottoposti a ricostruzione, al fine di ridurre le sollecitazioni da taglio e lo stress da rotazione in tutta l'articolazione.
- Malallineamento: l'articolazione tibio-femorale deve essere allineata correttamente. L'anomalo carico varo o valgo dell'articolazione tibio-femorale può compromettere l'impianto e deve essere trattato con un'osteotomia correttiva o una procedura simile. Quando si trattano difetti trocleari o rotulei, l'allineamento rotuleo anomalo deve essere corretto, prima dell'impianto di MACI o contemporaneamente ad esso.

L'emartrosi postoperatoria si verifica principalmente in pazienti con una predisposizione all'emorragia o con scarso controllo dell'emorragia chirurgica. Prima dell'intervento, occorre valutare le funzioni emostatiche del paziente. Deve essere somministrata tromboprofilassi in conformità alle linee guida locali.

Relativamente all'uso della profilassi antibiotica in chirurgia ortopedica, occorre seguire le linee guida locali in materia di trattamento.

A causa dell'esperienza limitata, non è raccomandato l'uso di MACI in articolazioni diverse dal ginocchio.

MACI viene spedito dopo un rapido saggio convalidato della sterilità microbica, per determinare l'assenza di crescita microbica. I risultati finali dei test di sterilità non sono disponibili al momento della spedizione. In caso di positività dei risultati dei test di sterilità, il medico sarà contattato per discutere la cancellazione dell'impianto o un piano d'azione basato sulle circostanze specifiche del paziente e sulla valutazione del rischio.

Riabilitazione

Fisioterapia controllata, inclusa la mobilitazione precoce, esercizi per ripristinare l'escursione articolare fisiologica e carico parziale del peso sono raccomandati il prima possibile per favorire la maturazione dell'innesto e ridurre il rischio di eventi tromboembolici postoperatori e la rigidità dell'articolazione.

Dopo l'impianto, il paziente deve seguire un programma di riabilitazione in diverse fasi, adeguatamente controllato, secondo le indicazioni del medico basate sul Manuale di riabilitazione MACI. Tale programma deve includere una forma di attività fisica specifica o in fasi al fine di minimizzare la probabilità di artrofibrosi e un graduale carico parziale del peso. Il ritorno all'attività sportiva deve essere personalizzato in accordo con gli operatori sanitari.

Casi in cui MACI non può essere fornito

In alcuni casi può accadere che i condrociti originari del paziente non siano espandibili o che i criteri di rilascio (vedere paragrafo 6.6) non siano soddisfatti a causa di una scarsa qualità della biopsia, delle caratteristiche del paziente o di problemi di produzione. Pertanto, può accadere che MACI non possa essere consegnato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I sigillanti a base di fibrina contenenti formaldeide non devono essere utilizzati con MACI, dato che la formaldeide è citotossica per i condrociti.

Sebbene l'uso di analgesici orali sia raccomandato per il controllo del dolore postoperatorio, la somministrazione intrarticolare di analgesici non è raccomandata, poiché gli studi hanno dimostrato effetti avversi sulla cartilagine articolare e sui condrociti con esposizione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati clinici limitati sulle gravidanze esposte. Gli studi convenzionali di tossicità riproduttiva e dello sviluppo non sono considerati pertinenti, data la natura e l'uso clinico previsto del medicinale. Dato l'uso localizzato del medicinale, non si prevedono reazioni avverse di MACI sulla gravidanza. Tuttavia, poiché MACI sarà impiantato utilizzando tecniche chirurgiche invasive, non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'uso di MACI durante l'allattamento. Dato l'uso localizzato del medicinale, non si prevedono reazioni avverse di MACI sul lattante. Tuttavia, poiché MACI sarà impiantato utilizzando tecniche chirurgiche invasive, si deve decidere se interrompere l'allattamento, tenendo in considerazione il beneficio della terapia per la donna e il rischio per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati su possibili effetti del trattamento con MACI sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Data la natura chirurgica della procedura sottostante, l'impianto con MACI compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante il periodo di riabilitazione successivo al trattamento con MACI, i pazienti devono rivolgersi al medico e seguire le sue indicazioni.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base a quanto osservato in seguito all'esposizione al trattamento del ginocchio con MACI di oltre 6.000 pazienti, possono insorgere complicazioni correlate alla procedura artrotomica, complicazioni generali relative all'intervento chirurgico, ad altre patologie del ginocchio (come patologie dei legamenti e del menisco) o al prelievo bioptico. Le complicazioni associate all'intervento chirurgico al ginocchio in generale possono anche includere trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Altre complicazioni sono state identificate come aventi nesso di causalità con MACI. Sono stati individuati i seguenti rischi importanti correlati a MACI o alle complicazioni perioperatorie:

Richi correlati a MACI:

- Ipertrofia sintomatica dell'impianto
- Delaminazione dell'impianto (completa o parziale, con possibile distaccamento di corpi nell'articolazione o fallimento dell'innesto)

Complicazioni perioperatorie correlate all'intervento chirurgico al ginocchio:

- Emartrosi
- Artrofibrosi
- Infiammazione localizzata del sito chirurgico
- Infezione localizzata del sito chirurgico
- Eventi tromboembolici

Tabella contenente l'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza è definita secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Artrite infettiva Infezione della ferita Infezione localizzata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artrofibrosi Sinovite Tendinite Emartrosi Artralgia Versamento articolare Edema articolare Rigidità articolare Edema osseo Escursione articolare ridotta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Infiammazione Ipertermia Piressia Edema nel sito d'impianto
Esami diagnostici		Proteina C-reattiva innalzata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Delaminazione dell'innesto Complicazione dell'innesto Ipertrofia dell'innesto	Perdita dell'innesto Lesione cartilaginea

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Delaminazione dell'innesto:

La delaminazione dell'innesto si riferisce all'allentamento, parziale o totale, dell'innesto dall'osso subcondrale e dalla cartilagine circostante. Una delaminazione totale dell'innesto è una complicazione seria e il paziente può manifestare blocco, dolore e gonfiore dopo una distorsione acuta del ginocchio. I fattori di rischio della delaminazione dell'innesto possono includere, a titolo esemplificativo e non esaustivo, selezione erranea dei pazienti, scarsa aderenza alla tecnica chirurgica raccomandata, mancato trattamento delle patologie concomitanti, scarsa compliance al protocollo di riabilitazione o trauma postoperatorio del ginocchio.

Ipertrofia dell'innesto:

L'ipertrofia sintomatica dell'innesto è una complicazione che si può verificare con l'uso di MACI. I sintomi possono includere trazione o dolore. Non sono noti gruppi a rischio o specifici fattori di rischio per ipertrofia dell'innesto in pazienti trattati con MACI. I pazienti possono richiedere la rimozione chirurgica del tessuto ipertrofico tramite artroscopia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri medicinali per i disturbi del sistema muscoloscheletrico, codice ATC: M09AX02

Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica su MACI. L'attuale evidenza clinica e non clinica suggerisce che la distribuzione dei condrociti autologhi sulla membrana di collagene promuove la proliferazione e la ridifferenziazione delle cellule seminate e può avere come risultato la sintesi di tessuto di riparazione cartilagineo simil-ialino.

MACI è stato esaminato in uno studio randomizzato, a gruppi paralleli, in aperto su 144 pazienti con difetti cartilaginei focali del ginocchio di grado III o IV secondo Outerbridge di 3-20 cm² (mediana 4 cm²). Settantadue pazienti hanno ricevuto MACI e 72 sono stati trattati con microfrattura. L'età mediana dei pazienti era di 34-35 anni (intervallo di età: da 18 a 54), e l'indice di massa corporea medio era 26. La maggioranza dei pazienti aveva avuto almeno 1 intervento precedente di chirurgia ortopedica del ginocchio. MACI si è dimostrato superiore rispetto alla microfrattura in termini di miglioramento del dolore e della funzionalità secondo la scala KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* [scala di valutazione per lesioni e artrosi del ginocchio]). Si vedano i tassi di *responder* nella Tabella 1 sottostante.

In 4 pazienti nel braccio di trattamento con microfrattura il trattamento non è riuscito, rispetto a 1 paziente nel braccio di trattamento con MACI. Non si sono riscontrate differenze significative nei marcatori strutturali di riparazione cartilaginea fra i due trattamenti, come valutato in base agli score istologici di valutazione complessiva dell'International Cartilage Repair Society (ICRS) II delle biopsie e agli score di riempimento del difetto in risonanza magnetica.

Tabella 1- Tasso di risposta KOOS*: Set completo di analisi

n (%)	MACI N=72	Microfrattura N=72	Valore p
Visita 10 (Settimana 104)			
Stratificazione in base al centro			
Pazienti che hanno risposto	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Pazienti che non hanno risposto	9 (12,50)	20 (27,78)	
Pazienti mancanti	0	3 (4,17)	
Visita 10 (Settimana 104) Senza stratificazione			
Pazienti che hanno risposto	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Pazienti che non hanno risposto	7 (9,72)	18 (25,00)	
Pazienti mancanti	3 (4,17)	6 (8,33)	

*Tasso di risposta KOOS: per *responder* si intende un miglioramento del punteggio KOOS di almeno 10 punti rispetto al basale su una scala di 100.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con MACI in pazienti pediatrici dalla chiusura della piastra di crescita epifisaria femorale fino a meno di 18 anni. Per informazioni sull'uso pediatrico, vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

MACI non è stato oggetto di studi tipici di farmacocinetica clinica. Il comportamento farmacocinetico di MACI è correlato al riassorbimento della membrana di collagene, un processo proteolitico eseguito dalle cellule in prossimità dei difetti. La membrana è riassorbita nel corso dei mesi successivi all'impianto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati sull'impianto di MACI a conigli e cavalli non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Studi non clinici *in vitro* hanno indicato che la membrana di collagene è: non citotossica, non mutagena, non reattiva (impianto a breve e lungo termine), non sensibilizzante, un agente irritante trascurabile e non tossica (tossicità sistemica acuta).

Uno studio su conigli ha dimostrato che 3 mesi dopo l'impianto era presente un numero minimo di cellule infiammatorie in prossimità del difetto, con condrogenesi variabile. In uno studio su cavalli, dopo 3 mesi sono stati riscontrati segni di minima risposta infiammatoria, caratterizzata da un lieve aumento del volume del liquido sinoviale e da un lieve accumulo di cellule linfoidi nel sinovio. Entro 6 mesi questi segnali si erano attenuati, determinando un aspetto sinoviale normale. Non vi sono state indicazioni di grave reazione infiammatoria.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mezzo di Eagle modificato secondo Dulbecco (DMEM; cloruro di calcio anidro, nitrato di ferro.9H₂O, potassio cloruro, magnesio solfato anidro, sodio cloruro, sodio bicarbonato, potassio fosfato monobasico.H₂O, D-glucosio, L-arginina.HCl, L-cistina.2HCl, L-glutammina, glicina, L-istidina.HCl.H₂O, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina.HCl, L-metionina, L-fenilalanina, L-serina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina.2Na.2H₂O, L-valina, calcio D-pantotenato, colina cloruro, acido folico, i-inositolo, nicotinammide, riboflavina, tiammina.HCl, piridossina.HCl) con sale sodico di acido 4-(2-idrossietil)piperazina-1-etansolfonico (HEPES) con pH corretto con acido cloridrico o sodio idrossido e osmolalità con sodio cloruro.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

6 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere MACI nella scatola esterna fino al momento dell'uso. Non refrigerare o congelare. Conservare la scatola di spedizione in un'area con temperatura inferiore a 37°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

MACI è spedito in piastre di polistirene trasparente sigillate, sterili, progettate espressamente.

Ogni piastra contiene 1 matrice impiantabile, posizionata su un anello x-ring verde di policarbonato e chiusa con un coperchio verde di policarbonato per la spedizione.

Ogni piastra è sigillata in una busta di plastica trasparente irradiata con raggi gamma.

MACI è fornito in 1-2 piastre, collocata/e in un sacchetto da 95 kPa (sacchetto esterno) contenente materiale assorbente per il trasporto.

Questa confezione è racchiusa in una scatola esterna isolata con pacchetti di gel a temperatura ambiente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la prima procedura, un campione di tessuto cartilagineo sano (una biopsia) sarà prelevato in artrotomia o in artroscopia dall'articolazione interessata.

La biopsia sarà inviata al laboratorio di trattamento delle cellule. Nel laboratorio di trattamento delle cellule, le cellule cartilaginee verranno coltivate in colture asettiche per aumentarne il numero e saranno poi collocate su una membrana sterile marcata CE di collagene di tipo I/III derivato dal maiale per ricavarne MACI. MACI sarà rilasciato in seguito a esito positivo dei saggi che valutano la vitalità, l'identità, la potenza, il numero minimo di cellule dei condrociti, l'assenza di endotossine, la sterilità pre-rilascio e l'assenza di micoplasma.

MACI sarà inviato all'ospedale di trattamento. A quel punto, MACI sarà impiantato nel difetto cartilagineo nell'articolazione interessata mediante una seconda procedura. L'impianto MACI sarà fissato in sede utilizzando un sigillante a base di fibrina.

Il tempo trascorso dal prelievo della biopsia all'impianto di MACI può variare in base a fattori logistici oltre che alla qualità e al numero delle cellule ottenute dalla biopsia. I tempi minimi sono pari a 6 settimane, tuttavia le cellule possono anche essere crioconservate e mantenute per un periodo massimo di 24 mesi fino a che venga fissata la data dell'intervento chirurgico.

Il chirurgo organizzerà la data di impianto di MACI di comune accordo con il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) o il suo rappresentante locale. In rari casi, il titolare dell'AIC non sarà in grado di produrre un impianto MACI dalle cellule disponibili. Se ciò dovesse verificarsi, il chirurgo informerà il paziente su come meglio procedere.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti come rifiuto chirurgico in conformità alla normativa locale vigente.

Consultare il Manuale di tecnica chirurgica per ulteriori informazioni.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhagen K
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/847/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presenti nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'AIC deve concordare il contenuto e la distribuzione del programma educativo con l'autorità nazionale competente prima del lancio di MACI in quello stato membro. Il titolare dell'AIC deve assicurare, prima della distribuzione del medicinale ad una particolare struttura sanitaria, che tutti i chirurghi e gli altri operatori sanitari coinvolti nella manipolazione e somministrazione di MACI o dei suoi componenti, nonché tutte le persone coinvolte nel follow-up dei pazienti trattati con MACI presso la struttura sanitaria, ricevano il materiale educativo .

Il titolare dell'AIC deve garantire la tracciabilità di ciascun impianto usando codici identificativi univoci assegnati ad ogni biopsia (codice ID della biopsia), membrana e al prodotto finito MACI (codice ID del titolare dell'AIC), come descritto nel RMP.

Il programma educativo per gli operatori sanitari deve contenere quanto riportato di seguito:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Materiale educativo sulle procedure chirurgiche
- Materiale educativo sul follow-up appropriato

Il materiale educativo per i chirurghi e gli altri operatori sanitari coinvolti nel trattamento chirurgico dei pazienti che ricevono MACI deve includere i seguenti messaggi chiave:

- Guida alla selezione dei pazienti idonei al trattamento con MACI e all'importanza dell'uso di MACI esclusivamente nell'indicazione approvata
- L'importanza di spiegare ai pazienti:
 - I rischi associati alle procedure chirurgiche e a MACI
 - La necessità di follow-up clinico
 - La necessità di riabilitazione dopo la riparazione della cartilagine articolare
- La necessità di eseguire lo screening dei donatori usando questionari del paziente e analisi di laboratorio per l'epatite C, l'epatite B, l'HIV e la sifilide
- Dettagli sull'acquisizione della biopsia, e sulla conservazione e manipolazione del prelievo biotico
- Che MACI è un medicinale autologo e deve essere somministrato esclusivamente ai pazienti dai quali è stata prelevata la biopsia. Dettagli sulla ricezione, conservazione e manipolazione di MACI e sulla sua preparazione per l'impianto, inclusi i controlli incrociati dei dati del paziente con i codici ID della biopsia e del prodotto MACI
- Dettagli sulla procedura di impianto
- Dettagli sull'adeguato smaltimento dei materiali di scarto dell'impianto MACI o di impianti MACI non utilizzati
- Dettagli su come riconoscere i segni e i sintomi di importanti rischi identificati o di rischi potenziali del prodotto
- Dettagli sul follow-up clinico

Il materiale educativo per gli operatori sanitari coinvolti nel follow-up dei pazienti trattati con MACI deve includere i seguenti messaggi chiave:

- La necessità di riabilitazione dopo la riparazione della cartilagine articolare
- Dettagli su come riconoscere i segni e i sintomi di importanti rischi identificati o di rischi potenziali del prodotto
- Dettagli sul programma di riabilitazione

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA, SACCHETTO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MACI 500.000-1.000.000 cellule/cm² matrice impiantabile
Condrociti autologhi caratterizzati, coltivati e applicati su matrice

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Condrociti autologhi posti su una membrana di collagene di tipo I/III da 14,5 cm², a una densità compresa fra 500.000 e 1.000.000 cellule per cm²

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri componenti:
mezzo di Eagle modificato secondo Dulbecco (DMEM) con sale sodico di acido
4-(2-idrossietil)piperazina-1-etansolfonico (HEPES)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Matrice impiantabile.
1-2 matrici impiantabili.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per impianto.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare. Conservare a temperatura inferiore a 37°C nella scatola esterna fino al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi spargimento o materiale di scarto deve essere smaltito come rifiuto chirurgico in conformità alla prassi locale.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhagen K
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/847/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto: {numero lotto}
Biopsia: {numero biopsia}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

VASCHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MACI 500.000-1.000.000 cellule/cm² matrice impiantabile

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero lotto}

Paziente: (nome e data di nascita {GG.Mmm.AAAA})

Biopsia: {numero biopsia}

Matrice: 1/1

Matrice: 1/2

Matrice: 2/2

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 matrice impiantabile.

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
MACI 500.000-1.000.000 cellule/cm² matrice impiantabile

Condrociti autologhi caratterizzati, coltivati e applicati su matrice

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al chirurgo o al fisioterapista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al chirurgo o al fisioterapista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è MACI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare MACI
3. Come usare MACI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MACI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è MACI e a cosa serve

MACI viene utilizzato negli adulti per riparare difetti della cartilagine nell'articolazione del ginocchio. La cartilagine è un tessuto presente in tutte le articolazioni del corpo; protegge le estremità delle ossa e consente alle articolazioni di funzionare senza difficoltà.

MACI è un impianto costituito da una membrana di collagene derivato dai maiali che contiene cellule della sua cartilagine (detti condrociti autologhi) e viene impiantata nell'articolazione del ginocchio. Autologo significa che vengono usate cellule prelevate dal suo ginocchio (tramite biopsia) e coltivate esternamente al suo corpo.

2. Cosa deve sapere prima di usare MACI

NON usi MACI se:

- è allergico ad uno qualsiasi dei componenti di MACI (elencati al paragrafo 6), ai prodotti di origine suina (derivati dai maiali), al siero bovino (una proteina derivata dalle mucche) o alla gentamicina (un antibiotico)
- ha una grave "osteoartrite" al ginocchio (una malattia delle articolazioni con dolore e gonfiore)
- soffre attualmente di artrite infiammatoria o di malattia infiammatoria articolare del ginocchio
- ha una alterazione, già nota della coagulazione del sangue, non trattata
- ha una piastra di crescita del ginocchio non completamente saldata

Avvertenze e precauzioni

MACI è stato fabbricato specificamente per lei e non può essere somministrato a nessun altro paziente.

MACI deve essere impiantato in un'articolazione ragionevolmente sana. Ciò significa che altri problemi nell'articolazione devono essere corretti, prima o durante l'impianto di MACI.

Se ha un evento improvviso o una storia recente di **infezioni ossee o articolari**, il trattamento con MACI deve essere temporaneamente rinviato fino a quando il medico accerta la guarigione.

Informi il medico o il chirurgo se sa di essere predisposto a emorragie o a scarso controllo del sanguinamento dopo intervento chirurgico.

Potrebbero esserle somministrati anche antibiotici o antidolorifici per aiutare a ridurre alcuni degli effetti indesiderati.

È importante che segua attentamente il programma di riabilitazione raccomandato dal medico. Discuta con il medico o il fisioterapista quando ricominciare attività fisiche specifiche.

Il chirurgo le darà ulteriori informazioni su qualsiasi aspetto specifico del suo caso particolare.

Altre situazioni in cui MACI non può essere usato

Anche se il chirurgo ha già prelevato un piccolo campione di cellule cartilaginee (una biopsia) necessarie a produrre l'impianto MACI, **è possibile che lei non sia idoneo al trattamento con MACI**.

Ciò si verifica se:

- la biopsia è di qualità insufficiente a produrre MACI per lei
- le cellule non possono essere coltivate nel laboratorio
- le cellule aumentate non soddisfano tutti i requisiti di qualità.

Il chirurgo sarà informato di tali situazioni e potrebbe dover scegliere un trattamento alternativo per lei.

Anziani

L'uso di MACI non è raccomandato in pazienti di età superiore a 65 anni con degenerazione generalizzata della cartilagine o osteoartrite (malattia delle articolazioni con dolore e gonfiore).

Bambini e adolescenti

L'uso di MACI non è raccomandato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e MACI

Informi il medico, il chirurgo o il fisioterapista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Si rivolga al medico o al chirurgo per maggiori informazioni sugli antidolorifici che può assumere in sicurezza.

La somministrazione locale di antidolorifici nell'articolazione non è raccomandata.

Gravidanza e allattamento

L'uso sicuro di MACI durante la gravidanza e l'allattamento al seno non è stato dimostrato.

L'uso di MACI in donne in gravidanza non è raccomandato.

Informi il medico o il chirurgo se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.

Informi il medico o il chirurgo se sta allattando al seno. In base alla sua situazione particolare, il medico o il chirurgo le consiglierà se proseguire o sospendere l'allattamento al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La procedura chirurgica avrà un impatto notevole sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

La guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari possono essere limitati durante il periodo di riabilitazione e, durante questo periodo, occorre seguire rigorosamente le istruzioni del medico, del chirurgo o del fisioterapista.

3. Come usare MACI

MACI deve essere impiantato solo da chirurghi con formazione specifica in questo tipo di intervento.

Le verrà prelevata una piccola quantità di sangue (4 ml) da un operatore sanitario, per le analisi di laboratorio.

Dovrà sottoporsi a **due interventi chirurgici** per ricevere questo trattamento:

1. Durante la prima procedura, un campione di cellule cartilaginee sane (una biopsia) sarà prelevato dall'articolazione mediante **artrotomia** o **artroscopia**. Il chirurgo le spiegherà cosa sono gli interventi di artrotomia e artroscopia.
La biopsia sarà inviata al laboratorio di trattamento delle cellule. Nel laboratorio di trattamento delle cellule, le cellule cartilaginee verranno coltivate asetticamente (in condizioni di assenza di germi) per espanderne il numero e saranno poi collocate su una membrana sterile di collagene per ricavarne MACI.
2. L'impianto finale di MACI sarà rispedito al chirurgo. MACI sarà poi impiantato nel difetto cartilagineo nell'articolazione mediante una seconda procedura. MACI sarà fissato in sede utilizzando un **sigillante a base di fibrina** cioè è un tipo di colla realizzata con le proteine della coagulazione del sangue umano.

Il tempo trascorso dalla biopsia all'impianto di MACI può variare in base alla data dell'intervento e alla qualità e al numero delle cellule contenute nella biopsia. In media, si tratterà di 6 settimane, tuttavia le cellule possono anche essere congelate e conservate fino a 2 anni, finché lei e il chirurgo concordate una data opportuna per l'intervento chirurgico. Il chirurgo organizzerà la data dell'impianto.

In rari casi, il laboratorio di trattamento delle cellule non sarà in grado di produrre MACI dalle sue cellule. Se ciò si verificasse, il chirurgo la informerà su come meglio procedere.

Il medico discuterà con lei il programma di riabilitazione specifico successivo all'intervento chirurgico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, MACI può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quando riceve MACI, potrebbe avere effetti indesiderati subito dopo l'impianto. Tali effetti si ridurranno gradualmente nel tempo.

Il medico può somministrarle altri medicinali per aiutare a ridurre eventuali effetti indesiderati (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Le complicazioni possono essere correlate a MACI o all'intervento chirurgico o a entrambi. Le complicazioni associate all'intervento chirurgico al ginocchio in generale possono includere trombosi

venosa profonda (formazione di un coagulo di sangue in una vena profonda) ed embolia polmonare (coagulo di sangue nei polmoni a causa del blocco di un'arteria polmonare). **Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, si rivolga immediatamente al medico**, perché potrebbero indicare la presenza di un coagulo di sangue:

- difficoltà di respirazione, dolore toracico e palpitazioni
- gonfiore alle gambe, dolore e arrossamento alle gambe

Rischi correlati all'impianto di MACI:

I seguenti effetti indesiderati **non comuni** possono riguardare fino a 1 persona su 100:

- eccessiva crescita cartilaginea.
- l'impianto può staccarsi completamente o parzialmente dal difetto nell'articolazione. In questo caso potrebbe aver bisogno di un ulteriore intervento chirurgico correttivo

Rischi correlati all'artrotomia o all'artroscopia o a MACI

Tutte le procedure chirurgiche implicano un certo rischio. Il chirurgo può spiegarle i rischi.

I seguenti effetti indesiderati **rari** possono riguardare fino a 1 persona su 1.000:

- infezione
- infiammazione
- dolore postoperatorio
- sanguinamento nell'articolazione
- irrigidimento/intorpidimento dell'articolazione
- gonfiore dell'articolazione
- febbre

Il chirurgo o l'anestesista le spiegherà i rischi legati alle procedure e qualsiasi altro rischio specifico che la riguarda in base alla sua storia medica e allo stato di salute attuale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al chirurgo o al fisioterapista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione **riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare MACI

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi MACI dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla piastra dopo SCAD.

Non refrigerare o congelare. Conservare a temperatura inferiore a 37°C nella scatola esterna fino al momento dell'uso.

MACI deve essere utilizzato entro 6 giorni dopo la data di rilascio.

Qualsiasi spargimento o materiale di scarto deve essere smaltito come rifiuto chirurgico in conformità alla prassi locale.

Dal momento che il prodotto sarà usato durante l'intervento chirurgico al ginocchio, sarà responsabilità del personale ospedaliero conservare correttamente il prodotto prima e durante l'uso, nonché smaltirlo correttamente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene MACI

Il **principio attivo** di MACI sono cellule di cartilagine umana autologhe vitali poste su una membrana di collagene di tipo I/III di 14,5 cm², a una densità compresa fra 0,5 e 1 milione di cellule per cm².

Gli **altri componenti** sono mezzo di Eagle modificato secondo Dulbecco (DMEM) con sale sodico di acido 4-(2-idrossietil)piperazina-1-etansolfonico (HEPES).

Descrizione dell'aspetto di MACI e contenuto della confezione

L'impianto è una membrana opaca, biancastra, fornita in 18 ml di soluzione incolore in una piastra.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Durante la prima procedura, un campione di cellule cartilaginee sane (una biopsia) sarà prelevato dall'articolazione affetta mediante artrotomia o artroscopia.

La biopsia sarà inviata al laboratorio di trattamento delle cellule. Nel laboratorio di trattamento delle cellule, le cellule cartilaginee verranno coltivate asepticamente per espanderne il numero e verranno poi collocate su una membrana sterile di collagene per ricavarne MACI.

MACI sarà rispedito al chirurgo. A quel punto, MACI sarà impiantato nel difetto cartilagineo dell'articolazione interessata mediante una seconda procedura. L'impianto MACI sarà fissato in sede utilizzando un sigillante a base di fibrina.

Il tempo intercorso dalla rimozione della biopsia all'impianto dell'innesto MACI può variare in base alla logistica e alla qualità e al numero delle cellule contenute nella biopsia. In media, intercorreranno circa 6 settimane, tuttavia le cellule possono anche essere crioconservate e mantenute per un periodo massimo di 2 anni fino alla data opportuna per l'intervento chirurgico concordata fra il paziente e il chirurgo.

Il chirurgo organizzerà la data di reimpianto di comune accordo con il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) o il suo rappresentante locale. In rari casi, il titolare AIC non sarà in grado di produrre un impianto MACI dalle cellule disponibili. Se ciò dovesse verificarsi, il chirurgo informerà il paziente su come meglio procedere.

Consultare il Manuale di tecnica chirurgica per ulteriori informazioni.