

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

MACI 500 000 til 1 000 000 celler/cm² matriks til implantasjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert implantat inneholder matriks med appliserte karakteriserte dyrkede autologe bruskceller.

2.1 Generell beskrivelse

Karakteriserte levedyktige autologe bruskceller formert *ex vivo* som uttrykker bruskcelle-spesifikke markørgener, dyrket på en CE-merket svineutvunnet type I/III kollagenmembran.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver matriks til implantasjon består av karakteriserte autologe bruskceller på en 14,5 cm² type I/III kollagenmembran, med en konsentrasjon på 500 000 til 1 000 000 celler per cm², som skal klippes til av kirurgen tilpasset størrelse og form på defekten.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Matriks til implantasjon.

Implantatet er en ugjennomsiktig, off-white membran, med dyrkede bruskceller, levert i en 18 ml fargeløs løsning på et brett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

MACI er indisert til reparasjon av symptomatiske, dype bruskdefekter i kneet (grad III og IV på Modified Outerbridge-skalaen) på 3-20 cm² hos skjelettmodne voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

MACI er kun ment for autolog bruk.

MACI skal administreres av en kirurg som er spesielt utdannet og kvalifisert i bruken av MACI.

Dosering

Mengden MACI som administreres er avhengig av størrelsen (overflate i cm²) på bruskdefekten. Matriks til implantasjon klippes til av den behandlede kirurgen til samme størrelse og form som defekten for å sikre at det skadede området blir fullstendig dekket og implantert med cellesiden ned. Den anbefalte dosen er 500 000 til 1 000 000 autologe celler/cm² med matriks til implantasjon.

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

Bruken av MACI i denne aldersgruppen har ikke blitt studert. Bruken av MACI hos eldre med generalisert degenerering av brusken eller slitasjegikt anbefales ikke.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av MACI hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til implantasjon.

Det defekte laget skal kun debrideres ned til subkondralplaten men ikke gjennom den. Blødninger gjennom subkondralplaten bør unngås, men hvis det forekommer må den kontrolleres. Adrenalin- eller fibrin-vevslim (se pkt. 4.5) applisert tynt direkte på blødningspunktene er et passende hemostatisk middel.

Implantasjon av MACI gjennomføres ved å bruke sterile kirurgiske teknikker og krever både forberedelse av det defekte området og applisering av fibrin-vevslim på bunnen og kanten av det defekte området for å sikre implantatet. Etter kirurgens valg kan noen få separate absorberbare suturer også brukes for å gi ekstra sikkerhet. Implantasjonen skal etterfølges av en passende rehabiliteringsplan (se pkt. 4.4).

For informasjon om klargjøring og håndtering av MACI, vennligst se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet for noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller svineprodukter, eller restkomponenter overført fra produksjonen av MACI, inkludert bovinserum og gentamicin.
- Alvorlig osteoartritt i kneet.
- Inflammatorisk artritt, inflammatorisk leddsykdom eller ukorrigerte medfødte blodkoaguleringsforstyrrelser.
- Pasienter som ikke har fullstendig lukkede femorale epifyseskiver.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

MACI er et autologt implantat og skal kun administreres til pasienten det ble produsert til. Implantasjon av MACI skal gjennomføres ved artrotomi under sterile forhold. Det er begrenset erfaring med bruk av MACI i kneet via artroskopi, men artroskopiske teknikker kan brukes for å applisere MACI etter den behandlende legens valg.

Forholdsregler ved bruk

Behandling av pasienter med lokale inflammasjoner eller aktive infeksjoner i beinet, ledd og omgivende mykvev skal midlertidig utsettes til bedring er dokumentert.

I den sentrale studien på MACI ble pasienter ekskludert dersom de tidligere hadde hatt slitasjegyikt (Kellgren-Lawrence grad 3 eller 4) i det aktuelle kneet eller samtidig inflammatorisk sykdom.

For å skape et gunstig miljø for tilheling, må samtidige patologier håndteres før eller samtidig som implantasjonen av MACI. Disse omfatter:

- Meniskpatologi: ustabil eller slitt menisk krever reparasjon, utskifting eller partiell meniskektomi. MACI anbefales ikke hos pasienter med en total meniskektomi med mindre meniskmangelen kan løses med en planlagt eller samtidig menisktransplantasjon.
- Ustabilt korsbånd: leddet skal ikke være for fleksibelt. Både fremre og bakre korsbånd skal være stabile eller rekonstrueres for å redusere skjærende krefter og rotasjonsstress over leddet.
- Feilstilling: tibiofemoralleddet skal være ordentlig justert. Unormal varus- eller valgusbelastning av tibiofemoralleddet kan svekke implantatet og bør håndteres med en korrigerende osteotomi eller lignende prosedyre. Når trokleare og patellare defekter behandles må unormal pattellar styring korrigeres, før eller samtidig med MACI-implantasjonen.

Post-operativ hematrose forekommer vanligvis hos pasienter med en predisposisjon for blødning eller dårlig kirurgisk blødningskontroll. Pasientens hemostatiske funksjoner skal kartlegges før operasjonen. Tromboproylakse skal administreres i henhold til lokale retningslinjer.

Lokale behandlingsretningslinjer angående bruken av antibiotisk profylakse rundt ortopedisk kirurgi skal følges.

På grunn av begrenset erfaring anbefales ikke bruk av MACI i andre ledd enn kneet.

MACI leveres etter en validert hurtigtest for mikrobiell sterilitet for å fastslå fravær av mikrobiell vekst. Endelige sterilitetstest-resultater er ikke tilgjengelige ved leveringstidspunktet. Hvis man får positive sterilitetsresultat vil behandlende lege bli kontaktet for å diskutere enten kansellering av implantasjonen eller en handlingsplan basert på de pasientspesifikke omstendighetene og risikovurdering.

Rehabilitering

Kontrollert fysioterapi, inkludert tidlig mobilisering, bevegelsesøvelser og partiell vektbæring anbefales så snart som mulig for å fremme transplantasjonsmodning og for å redusere risikoen for post-operative tromboemboliske hendelser og stive ledd. Etter implantasjonen bør pasienten følge et hensiktsmessig kontrollert, fasert rehabiliteringsprogram, som anbefalt av den behandlende legen basert på MACI rehabiliteringsmanualen. Dette bør inkludere spesifisert eller stegvis fysisk aktivitet for å minske risikoen for artrofibrose og gradert partiell vektbæring. Å gjenoppta sportsaktiviteter skal tilpasses enkeltpersonen i konsultasjon med helsepersonell.

Tilfeller hvor MACI ikke kan leveres

I noen tilfeller kan det forekomme at kilde-bruskceller hos pasienten ikke formeres eller at frigivelseskriteriet (se pkt. 6.6) ikke er oppfylt, på grunn av dårlig kvalitet på biopsien, pasientkarakteristika eller produksjonssvikt. Det kan derfor forekomme at MACI ikke kan leveres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fibrin-vevslim som inneholder formaldehyd skal ikke brukes sammen med MACI, da formaldehyd er cytotoxisk for bruskceller.

Mens peroral bruk av smertestillende legemidler anbefales for post-kirurgisk smertelindring, anbefales ikke intraartikulær administrasjon av analgetika siden studier har vist bivirkninger på leddbrusk og bruskceller ved eksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede kliniske data på eksponerte graviditeter er tilgjengelige. Konvensjonelle studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke ansett som relevant på grunn av legemidlets egenskaper og tiltenkte kliniske bruk. Gitt de lokale egenskapene til dette legemidlet forventes ikke noen bivirkninger av MACI på graviditet. Men siden MACI implanteres ved bruk av invasive kirurgiske teknikker anbefales det ikke brukt under graviditet.

Amming

Det finnes ingen data på bruken av MACI under amming. Gitt den lokale karakteren til produktet forventes ikke noen bivirkninger av MACI hos diende spedbarn. Men siden MACI implanteres ved bruk av invasive kirurgiske teknikker må man ta en avgjørelse om man skal avslutte ammingen tatt i betraktning fordelene av behandling for kvinnen og risikoen for spedbarnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data på mulige effekter av MACI-behandling på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av den kirurgiske karakteren av den underliggende prosedyren har implantasjon med MACI stor påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Under rehabiliteringsperioden etter MACI-behandlingen skal pasienter rådføre seg med sin behandlende lege og følge dennes råd.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatting av sikkerhetsprofilen

Basert på MACI-behandling i kneet til mer enn 6000 pasienter, kan komplikasjoner relateres til artrotomi-prosedyren, allmenne komplikasjoner relatert til kirurgisk intervensjon, andre knepatologier (som bånd- eller meniskpatologi) eller biopsitaking. Komplikasjoner relatert til knekirurgi generelt kan også inkludere dyp venetrombose og lungeemboli. Andre komplikasjoner har blitt identifisert som kausalt relatert til MACI. Følgende viktige risikoer har blitt identifisert relatert til enten MACI eller perioperative komplikasjoner:

Relatert til MACI:

- Symptomatisk grafthypertrofi
- Graftdelaminering (fullstendig eller partiell, leder muligvis til løse deler i leddet eller transplantasjonssvikt)

Perioperative komplikasjoner relatert til kirurgisk intervensjon i kneet:

- Hemartrose
- Artrofibrose
- Lokalisert inflammasjon på operasjonsstedet
- Lokalisert infeksjon på operasjonsstedet
- Tromboemboliske hendelser

Tabulert liste med bivirkninger

Bivirkninger er listet opp per organklassesystem og frekvens. Hyppigheter defineres i henhold til følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklassesystem	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksiøs artritt Sårinfeksjon Lokalisert infeksjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artrofibrose Synovitt Tendonitt Hemartrose Artralgi Effusjon fra leddet Opphovning av leddet Stivhet i leddet Beinødem Nedsatt leddbevegelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Inflammasjon Hypertermi Feber Ødem ved implantasjonsstedet
Undersøkelser		Økning av C-reaktivt protein
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Graftdelaminering Graftkomplikasjon Grafthypertrofi	Grafttap Bruskskade

Beskrivelse av valgte bivirkninger

Graftdelaminering:

Graftdelaminering henviser til en løsning av graftet, enten partiell eller total, fra subkondralbeinet og fra omkringliggende brusk. En total graftdelaminering er en alvorlig komplikasjon og pasienten kan oppleve låsing, smerte og opphovning etter en akutt distorsjon av kneet.

Risikofaktorer for graftdelaminering kan inkludere, men er ikke begrenset til, dårlig pasientutvelgelse, dårlig overholdelse av anbefalt kirurgisk teknikk, svikt i håndteringen av ledsagende patologier, dårlig compliance med rehabiliteringsprotokollen eller post-operativ traume i kneet.

Grafthypertrofi:

Symptomatisk grafthypertrofi er en komplikasjon som kan oppstå ved bruk av MACI.

Symptomer inkluderer låsning av kneet eller smerte. Det er ingen kjente risikogrupper eller spesifikke risikofaktorer for grafthypertrofi hos pasienter behandlet med MACI. Det kan være nødvendig å utføre debridement av det hypertrofiske vevet via artroskopi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ikke aktuelt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler for forstyrrelser i muskel-skjelett-systemet, ATC-kode: M09AX02

Kliniske farmakologistudier har ikke blitt gjennomført på MACI. Nåværende kliniske og ikke-kliniske dokumentasjon viser at administrasjon av autologe bruskceller på kollagenmembran fremmer proliferasjon og re-differensiering av dyrkede celler, og kan resultere i syntese av hyalinlignende brusk-reparasjonsvev.

MACI har blitt undersøkt i en parallell, randomisert, åpen studie av 144 pasienter med Outerbridge Grad III eller IV fokal bruskdefekt i kneet på 3-20 cm² (median 4 cm²), hvor 72 pasienter mottok MACI og 72 ble behandlet med mikrofraktur. Pasientenes medianalder var 34 til 35 år (aldersspenn: 18 til 54), og gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 26. Flertallet av pasientene hadde tidligere gjennomført ortopedisk kirurgi i kneet minst 1 gang. MACI var bedre enn mikrofraktur når det gjelder bedring av smerte og funksjon i henhold til KOOS-skalaen (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Se responsrate i tabell 1 nedenfor.

Fire pasienter opplevde behandlingssvikt i mikrofraktur-behandlingsarmen, kontra én i MACI-behandlingsarmen. Ingen signifikante forskjeller mellom behandlingene ble observert med hensyn til de strukturelle markørene for bruskreparasjon, som evaluert av International Cartilage Repair Society (ICRS) II totalskår for histologisk biopsievaluering, og skår for defektfylling evaluert med MRI.

Tabell 1: KOOS Responsrate*: Fullt analysesett

n (%)	MACI N=72	Mikrofraktur N=72	p-verdi
Besøk 10 (uke 104) stratifisert av senteret			
Respons	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Ikke respons	9 (12,50)	20 (27,78)	
Mangler	0	3 (4,17)	
Besøk 10 (uke 104) ikke-stratifisert			
Respons	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Ikke respons	7 (9,72)	18 (25,00)	
Mangler	3 (4,17)	6 (8,33)	

* KOOS Responsrate: Respons er definert som en forbedring av Knee Injury and Osteoarthritis Outcome skår fra basislinje på minst 10 poeng på en skala på 100.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med MACI i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen under 18 år på lukking av vekstplaten i kneet (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Typiske kliniske farmakokinetiske (ADME) studier på MACI har ikke blitt gjennomført. De farmakokinetiske egenskapene til MACI er relatert til resorpsjon av kollagenmembranen, en proteolytisk prosess som gjennomføres av celler i nærheten av defektene. Membranen blir resorbert i månedene etter implantasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data basert på en implantasjon av MACI hos kaniner og hester indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Ikke-kliniske *in vitro*-undersøkelser har vist at kollagenmembranen er ikke-cytotoksisk, ikke-mutasjonsfremkallende, ikke-reaktiv (kort- og langtidsimplantasjoner), ikke-sensibiliserende og at den er en ubetydelig irritant og er ikke-toksisk (akutt systemisk).

En studie på kaniner viste at 3 måneder etter implantasjon, var et minimalt antall inflammerte celler tilstede i nærheten av defekten, med variabel kondrogenese. I en studie på hester ble tegn på en mindre inflammatorisk respons, karakterisert av en liten økning av synovialvæsketallet og en mild lymfoid akkumulasjon i synovium, observert ved 3 måneder. Ved 6 måneder hadde disse signalene avtatt, noe som resulterte i et normalt synovial-utseende. Det fantes ingen indikasjon på kraftig inflammatorisk reaksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM; vannfritt kalsiumklorid, jernnitrat.9H₂O, kaliumklorid, vannfritt magnesiumsulfat, natriumklorid, natriumbikarbonat, en-basisk kaliumfosfat.H₂O, D-glukose, L-arginin.HCl, L-cystin.2HCl, L-glutamin, glysin, L-histidin.HCl.H₂O, L-isoleucin, L-leucin, L-lysin.HCl, L-metionin, L-fenylalanin, L-serin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin.2Na.2H₂O, L-valin, D-kalsiumpantotenat, kolinklorid, folsyre, i-inositol, nikotinsyreamid, riboflavin, tiamin.HCl, pyridoksin.HCl) med 4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-etansulfonsyrenatrium (HEPES), HCl eller NaOH til pH-justering og NaCl til justering av osmolalitet.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

6 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar MACI i den ytre kartongen til den er klar til å brukes. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Oppbevar kartongen under 37 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

MACI sendes i spesialdesignede, sterile brett av transparent polystyrenplast.

Hvert brett inneholder 1 matriks til implantasjon som holdes på plass av en grønn polykarbonat x-ring og er lukket med et grønt polykarbonatdeksel for forsendelse.

Hvert brett er forseglet i en gammabestrålt gjennomsiktig plastpose.

MACI leveres i 1 til 2 brett som er plassert i en 95kPa pose (ytterpose) med absorberende materiale for transport.

Denne pakken er lagt i en ytre kartong isolert med omgivende gelpakker.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Under det første inngrepet vil en prøve av friskt bruskvev (en biopsi) tas fra det skadede leddet ved artrotomi eller artroskopi.

Biopsien vil bli sendt til cellebehandling. Ved cellebehandling vil bruskcellene dyrkes aseptisk i kulturen for å øke antall celler og deretter plasseres på en steril CE-merket svineutvunnet type I/III kollagenmembran, for å fremstille MACI. MACI vil frigis etter vellykkede resultater fra undersøkelser som evaluerer bruskcellenes levedyktighet, identitet, potens, minimum celleantall, endotoksin, sterilitet og mykoplasma.

MACI vil bli sendt til behandlingsstedet. Ved dette tidspunktet vil det andre inngrepet utføres og MACI planter i bruskdefekten i det skadede leddet. MACI-implantatet holdes på plass ved å bruke fibrin-vevslim.

Tiden mellom uttak av biopsien og MACI-implantasjon kan variere avhengig av logistiske faktorer i tillegg til kvaliteten og antall celler som ble tatt fra biopsien. Minimum tid er 6 uker, men celler kan også kryokonserveres og lagres i opptil 24 måneder, til en operasjonsdato har blitt bestemt.

Kirurgen vil sette opp datoen for MACI-implantasjonen i samråd med innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaveren) eller dens lokale representant. I sjeldne tilfeller vil ikke MT-innehaveren kunne produsere et MACI-implantat fra de tilgjengelige cellene. Dersom dette forekommer vil kirurgen gi pasienten råd om hva som skal gjøres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for kirurgisk avfall.

Se den kirurgisktekniske manualen for ytterligere informasjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 København K
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/847/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danmark

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danmark

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning, reservert for bruk innen visse spesialområder (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig med kompetent nasjonal myndighet om innholdet og leveringen av opplæringsprogrammet før lanseringen av MACI i vedkommende medlemsstat. Før legemidlet distribueres til en bestemt helseinstitusjon, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for at alle kirurger og annet helsepersonell som er involvert i håndtering og administrasjon av MACI eller dets komponenter, samt personer som er involvert i oppfølging av pasienter som er behandlet med MACI ved helseinstitusjonen, mottar opplæringsprogrammet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre sporbarheten av hvert implantat ved å bruke unike identifikasjonsnumre på hver biopsi (ID-nummer for biopsi), membran og endelig MACI-produkt (ID-nummer for innehaver av markedsføringstillatelsen), slik det beskrives i risikohåndteringsplanen.

Opplæringsplanen for helsepersonell skal inneholde følgende komponenter:

- preparatomtale
- opplæringsmateriell om kirurgiske prosedyrer
- opplæringsmateriell om hensiktsmessig oppfølging

Opplæringsmaterialet for kirurger og annet helsepersonell som er involvert i kirurgisk behandling av pasienter som får MACI, skal inneholde følgende hovedbudskap:

- veiledning for valg av egnede pasienter for MACI-behandling og viktigheten av å bruke MACI kun ved den godkjente indikasjonen
- viktigheten av å forklare pasientene:
 - risikoene forbundet med de kirurgiske prosedyrene og MACI
 - behovet for klinisk oppfølging
 - behovet for rehabilitering etter reparasjon av brusk i ledd
- behovet for screening av donorer ved hjelp av pasient-spørreskjemaer og laboratorietester for hepatitt C, hepatitt B, hiv og syfilis
- informasjon om biopsitaking samt oppbevaring og håndtering av biopsimaterialet
- at MACI er et autologt produkt og kun skal administreres til pasienten som fikk utført biopsien. Informasjon om mottak, oppbevaring og håndtering av MACI og forberedelser for implantasjon, inkludert krysskontroller av pasientopplysninger, biopsi-ID og ID-numre for MACI-produktet
- informasjon om implantasjonsprosedyren
- informasjon om korrekt avhending av avklipp fra MACI-implantater eller ubrukte MACI-implantater
- informasjon om hvordan man gjenkjenner tegn og symptomer på alvorlige identifiserte eller potensielle risikoer forbundet med legemidlet
- informasjon om klinisk oppfølging

Opplæringsmaterialet for helsepersonell som er involvert i oppfølging av pasienter som er behandlet med MACI, skal inneholde følgende hovedbudskap:

- behovet for rehabilitering etter reparasjon av brusk i ledd
- informasjon om hvordan man gjenkjenner tegn og symptomer på alvorlige identifiserte eller potensielle risikoer forbundet med legemidlet
- informasjon om rehabiliteringsprogrammet

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG, YTRE POSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

MACI 500 000 - 1 000 000 celler/cm² matriks til implantasjon
Matriks med appliserte karakteriserte dyrkede autologe bruskceller.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe bruskceller på en 14,5 cm² type I/III kollagen kollagenmembran, med en tetthet på mellom 500 000 og 1 000 000 celler per cm²

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer:
Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) med 4-(2-Hydroksyetyl)piperazin-1-etansulfonsyrenatrium (HEPES)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Matriks til implantasjon.
1 til 2 matrikser til implantasjon.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til implantasjon.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Oppbevares under 37 °C i ytteremballasjen inntil klart til bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Søl og rester skal kastes som kirurgisk avfall, i tråd med lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 København K
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/847/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Batch: {batchnummer}
Biopsinr.: {biopsinummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

BRETT

1 LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

MACI 500 000 til 1 000 000 celler/cm² matriks til implantasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch: {batchnummer}

Pasient: (navn og fødselsdato {DD mmm ÅÅÅÅ})

Biopsinr.: {biopsinummer}

Matriks: 1/1

Matriks: 1/2

Matriks: 2/2

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 matriks til implantasjon.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MACI 500 000 til 1 000 000 celler/cm² matriks til implantasjon

Matriks med appliserte karakteriserte dyrkede autologe bruskceller

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, kirurg eller fysioterapeut.
- Kontakt lege, kirurg eller fysioterapeut dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva MACI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker MACI
3. Hvordan du bruker MACI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MACI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MACI er og hva det brukes mot

MACI brukes til å reparere bruskdefekter i kneleddet hos voksne. Brusk er et vev som er tilstede i alle ledd i kroppen, det beskytter beinendene og gjør at leddene fungerer smidig.

MACI er et implantat som består av en svineutvunnet kollagenmembran som inneholder dine egne bruskceller (kalt autologe bruskceller) og som implanteres inn i kneleddet ditt for å reparere bruskdefekter. «Autolog» betyr at dine egne celler brukes. Disse har blitt tatt ut av kneet ditt (ved en biopsi) og dyrket utenfor kroppen.

2. Hva du må vite før du bruker MACI

Bruk ikke MACI dersom du:

- er allergisk overfor noen av MACIs innholdsstoffer (listet opp i pkt. 6), eller svineprodukter (utvunnet fra svin), bovint serum (et protein utvunnet fra kyr) eller gentamicin (et antibiotikum)
- har alvorlig osteoartritt i kneet (sykdom i leddene med smerte og opphovning)
- lider av inflammatorisk artritt eller inflammatorisk leddsykdom i kneet
- har en kjent, ukorrigert blødningslidelse
- har en vekstplate (epifyse) i kneet som ikke er fullstendig lukket.

Advarsler og forsiktighetsregler

Ditt MACI-implantat har blitt produsert spesifikt for deg og kan ikke bli administrert til en annen pasient.

MACI skal implanteres i et relativt friskt ledd. Dette betyr at andre problemer i leddet bør rettes opp før eller under implantasjon av MACI.

Hvis du får en plutselig forekomst av eller har nylig hatt **bein- eller leddinfeksjoner**, skal MACI-behandlingen din utsettes midlertidig til legen din anser at du har frisknet til.

Informér legen din eller kirurgen hvis du har en tendens til blødning eller dårlig blødningskontroll etter kirurgiske prosedyrer.

Du kan også bli gitt antibiotika eller smertestillende for å redusere noen av bivirkningene.

Det er viktig at du følger nøye rehabiliteringsprogrammet anbefalt av legen din. Diskuter med legen din eller fysioterapeut når du skal starte spesifikke fysiske aktiviteter igjen.

Kirurgen din vil gi deg mer informasjon om spesielle forholdsregler for din spesifikke situasjon.

Andre situasjoner hvor MACI ikke skal gis

Selv om kirurgen allerede har tatt en liten prøve med bruskceller (en biopsi) som behøves for å produsere MACI-implantatet, **er det mulig at du ikke er egnet for behandling med MACI.**

Dette er tilfellet hvis:

- biopsien er av utilstrekkelig kvalitet til å produsere MACI til deg
- cellene ikke kan dyrkes i laboratoriet
- de dyrkede cellene ikke oppfyller kvalitetskravene.

I slike situasjoner vil kirurgen din bli informert og må muligens velge en alternativ behandling for deg.

Eldre

Bruken av MACI anbefales ikke for pasienter over 65 år med generalisert degenerering av brusken eller osteoartritt (sykdom i leddene med smerte og opphovning).

Barn og ungdom

Bruken av MACI anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og MACI

Rådfør deg med lege, kirurg eller fysioterapeut dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie medisiner.

Spør legen eller kirurgen om mer informasjon om hvilke smertestillende legemidler du trygt kan bruke.

Administrering av smertestillende legemidler i leddet anbefales ikke.

Graviditet og amming

Sikkerheten ved bruken av MACI har ikke blitt vist under graviditet eller amming.

MACI er ikke anbefalt for gravide kvinner.

Rådfør deg med lege eller kirurg dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Snakk med legen eller kirurgen hvis du ammer. Avhengig av din spesifikke situasjon vil legen eller kirurgen råde deg til å fortsette å amme eller ikke.

Kjøring og bruk av maskiner

Den kirurgiske prosedyren vil ha stor innvirkning på din mulighet til å kjøre og bruke maskiner.

Å kjøre og bruke maskiner kan være begrenset under rehabiliteringsperioden, og du bør følge legens, kirurgens eller fysioterapeutens råd nøye under denne perioden.

3. Hvordan du bruker MACI

MACI må bare bli implantert av kirurger som er spesielt trent for denne type kirurgi.

En kvalifisert person vil ta en liten mengde blod (4 ml) for testing.

Du må gjennomgå **to kirurgiske inngrep** for å få denne behandlingen:

1. Under det første inngrepet vil en prøve av friskt bruskvev (en biopsi) bli tatt fra leddet ditt med **artrotomi** eller **artroskopi**. Kirurgen din vil forklare hva artrotomi- og artroskopi-prosedyrer er.
Biopsien vil bli sendt til cellebehandling. Ved cellebehandlingslaboratoriet vil bruskvevet ditt bli dyrket aseptisk (fritt for bakterier) i kultur for å øke antallet celler og vil bli plassert på en steril kollagenmembran for å lage MACI.
2. Det ferdige MACI-implantatet vil bli sendt tilbake til kirurgen din. MACI vil deretter bli implantert inn i bruskdefekten i leddet ditt i det andre inngrepet. MACI-implantatet vil bli holdt på plass ved å bruke **fibrin-vevslim**. Fibrin-vevslim er en type lim som er laget av blodkoagulasjonsproteiner fra mennesker.

Tiden mellom biopsien og implanteringen av MACI kan variere avhengig av tidspunktet for inngrepet og kvaliteten på og antall celler i biopsien. I gjennomsnitt vil dette være 6 uker, men celler kan også fryses ned og lagres i opptil 2 år til en passende dato for kirurgi har blitt avtalt mellom deg og kirurgen din. Kirurgen din vil organisere datoen for implantasjon.

I sjeldne tilfeller vil ikke cellebehandlingslaboratoriet være i stand til å produsere MACI fra cellene dine. Hvis dette skjer, vil kirurgen din gi deg råd om hva som er best å gjøre.

Legen din vil diskutere med deg hvilket spesifikt rehabiliteringsprogram som du skal følge etter operasjonen din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du får MACI, kan du oppleve bivirkninger kort tid etter implanteringen. Disse bivirkningene vil gradvis avta over tid.

Legen din kan gi deg andre legemidler for å redusere eventuelle bivirkninger (se pkt. 2 "Advarsler og forholdsregler").

Komplikasjoner kan være relatert til MACI eller den kirurgiske prosedyren, eller begge deler. Komplikasjoner relatert til knekirurgi generelt kan omfatte dyp venetrombose (blodpropp i en dyp vene) og lungeemboli (blodpropp i lungene på grunn av blokkering av en lungearterie). **Hvis du merker noen av det følgende, må du kontakte lege umiddelbart**, siden dette kan være symptomer på blodpropp:

- pustevansker, brystmerter og hjertebank
- hevelse i bena, smerter i bena og rødhet.

Risiko forbundet med implantasjon av MACI:

Følgende **mindre vanlige** bivirkninger kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer:

- for mye bruskvekst
- graftet kan løsne helt eller delvis fra defekten i leddet. Du kan behøve en operasjon for å rette opp dette.

Risiko forbundet med artrotomi eller artroskopi eller MACI

Alle kirurgiske prosedyrer bærer en viss risiko. Kirurgen din kan forklare disse til deg.

Følgende **sjeldne** bivirkninger kan forekomme hos opptil 1 av 1000 mennesker:

- infeksjon
- inflammasjon
- post-operativ smerte
- blødning i leddet
- stivhet/nummenhet i leddet
- opphovning av leddet
- feber

Kirurgen eller narkoselegen din vil forklare risikoen knyttet til prosedyren så vel som alle annen spesifikk risiko som er relevante for deg på grunn av din medisinske historie og nåværende medisinske status.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, kirurg eller fysioterapeut dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MACI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre kartongen og brettet etter (Utl.dato).

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Oppbevares under 37 °C i ytteremballasjen inntil bruk.

MACI skal brukes innen 6 dager etter frigivelsesdatoen.

Søl og rester skal kastes som kirurgisk avfall, i tråd med lokale retningslinjer.

Siden dette produktet vil bli brukt under knekirurgien, er sykehuspersonalet ansvarlig for riktig lagring av produktet både før og under bruk, samt for riktig avhending.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av MACI

Virkestoff(er) i MACI består av levedyktige autologe humane bruskceller på en 14,5 cm² type I/III kollagenmembran, med en tetthet på 0,5 og 1 millioner celler per cm².

Andre innholdsstoffer er Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) med 4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-etansulfonsyrenatrium (HEPES).

Hvordan MACI ser ut og innholdet i pakningen

Implantatet er en ugjennomsiktig, off-white membran levert i en 18 ml fargeløs løsning på et brett.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Under det første inngrepet vil en prøve av friske bruskceller (en biopsi) tas fra det skadede leddet ved artrotomi eller artroskopi.

Biopsien vil bli sendt til cellebehandling. Ved cellebehandlingslaboratoriet vil bruskcellene bli dyrket aseptisk i kultur for å øke antall celler og vil deretter bli plassert på en steril kollagenmembran, for å fremstille MACI.

MACI vil bli sendt tilbake til kirurgen. Ved dette tidspunktet vil det andre inngrepet bli utført og MACI vil bli re-implantert i bruskdefekten i det skadede leddet. MACI-implantatet vil bli holdt på plass ved å bruke fibrin-vevslim.

Tiden mellom fjerningen av biopsien og implantasjonen av MACI-implantatet kan variere avhengig av logistikk og kvalitet på og antall celler i biopsien. I gjennomsnitt vil dette være 6 uker, men celler kan også bli kryokonserveret og lagret i opptil 2 år til en passende dag for operasjonen er avtalt mellom pasienten og kirurgen.

Kirurgen vil sette opp datoen for implantasjonen i samråd med innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaveren) eller dens lokale representant. I sjeldne tilfeller vil ikke MT-innehaveren kunne produsere et MACI-implantat fra de tilgjengelige cellene. Dersom dette skjer, vil kirurgen gi pasienten råd om hva som skal gjøres.

Se i den kirurgitekniske bruksanvisningen for ytterligere informasjon.