ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

MACI 500 000 a 1 000 000 células/cm² matriz para implantação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada implante contém cultura de condrócitos autólogos caracterizados aplicados numa matriz.

2.1 Descrição geral

Condrócitos autólogos viáveis caracterizados expandidos *ex vivo* que expressam genes marcadores específicos dos condrócitos, cultivados numa membrana de colagénio tipo I/III de origem porcina com marca CE.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada matriz para implantação consiste em condrócitos autólogos caracterizados numa membrana de colagénio tipo I/III de 14,5 cm², com uma densidade de 500 000 a 1 000 000 células por cm², que se destina a ser cortada pelo cirurgião em função da dimensão e forma da lesão.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Matriz para implantação.

O implante consiste numa membrana opaca, esbranquiçada, inoculada com condrócitos, fornecido em 18 ml de solução incolor numa placa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MACI é indicado para a reparação de lesões sintomáticas de toda a espessura da cartilagem do joelho (grau III e IV da Escala de Outerbridge Modificada) de 3 a 20 cm² em doentes adultos esqueleticamente maduros.

4.2 Posologia e modo de administração

MACI destina-se apenas a utilização autóloga.

MACI deve ser administrado por um cirurgião devidamente formado e qualificado para a utilização de MACI.

Posologia

A quantidade de MACI administrada depende do tamanho (superfície em cm²) da lesão da cartilagem. A matriz para implantação é cortada pelo cirurgião responsável pelo tratamento em função do tamanho e forma da lesão, para assegurar que a área afetada é completamente coberta, e é implantada com o lado que contém as células virado para baixo. A dose administrada corresponde a 500 000 a 1 000 000 de células autólogas/cm² de matriz para implantação.

Populações especiais

População idosa (mais de 65 anos de idade)

A utilização de MACI nesta faixa etária não foi ainda estudada. A utilização de MACI nos idosos com degeneração generalizada da cartilagem ou osteoartrite não é recomendada.

População pediátrica

A segurança e eficácia de MACI em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para implantação.

O leito do defeito deve ser desbridado apenas até à placa subcondral e não através desta. Devem ser evitadas hemorragias através da placa subcondral, mas se ocorrer, devem ser controladas. Epinefrina ou selante de fibrina(ver secção 4.5), aplicado moderada e diretamente nos pontos da hemorragia, é um agente hemostático adequado.

A implantação de MACI é realizada utilizando técnicas cirúrgicas estéreis e requer tanto a preparação do leito da lesão como a aplicação de selante de fibrina na base e no rebordo da lesão para fixar o implante. Conforme o critério do cirurgião, poderão ser igualmente utilizadas algumas suturas absorvíveis com pontos interrompidos para uma fixação adicional.

A implantação deve ser seguida de um plano de reabilitação apropriado (ver secção 4.4).

Para informações sobre a preparação e manuseamento de MACI, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, produtos suínos ou quaisquer componentes vestigiais resultantes de contaminação por “carry over” durante o fabrico de MACI, incluindo soro bovino e gentamicina.
- Osteoartrite grave do joelho.
- Artrite inflamatória, doença articular inflamatória ou coagulopatias congénitas não corrigidas.
- Doentes com uma placa de crescimento epifisária femoral que não esteja completamente fechada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

MACI é um implante autólogo e só deve ser administrado no doente para o qual foi fabricado. A implantação de MACI deve ser realizada durante uma artrotomia sob condições estéreis. Existe experiência limitada no que diz respeito à administração de MACI no joelho através de artroscopia, no entanto, podem ser utilizadas técnicas artroscópicas para aplicar MACI, de acordo com o critério do médico responsável pelo tratamento.

Precauções de utilização

O procedimento deve ser temporariamente adiado para doentes com inflamações locais ou infeções ativas no osso, na articulação ou nos tecidos moles circundantes até que seja comprovada a sua recuperação.

No estudo principal com MACI, foram excluídos os doentes que apresentavam antecedentes de osteoartrite (Grau 3 ou 4 na Escala de KellgrenLawrence) no joelho-alvo ou doença inflamatória concomitante.

Para criar um ambiente favorável de recuperação, as patologias concomitantes devem ser tratadas antes ou de forma concorrente com a implantação de MACI. Estas incluem:

- Patologia meniscal: menisco instável ou rasgado que requer reparação, substituição ou meniscectomia parcial. MACI não é recomendado em doentes submetidos a uma meniscectomia total excepto se a deficiência meniscal puder ser tratada com um enxerto faseado ou concorrente do menisco.
- Instabilidade do ligamento cruzado: a articulação não deve ter falta de firmeza excessiva. Os ligamentos cruzados anterior e posterior devem estar estáveis ou devem ser submetidos a uma reconstrução para reduzir as forças de resistência à tração e os esforços de rotação na articulação.
- Desalinhamento: a articulação tibiofemoral deve estar devidamente alinhada. Uma carga em varo ou valgo anormal da articulação tibiofemoral pode comprometer o implante, devendo esta situação ser tratada com uma osteotomia corretiva ou procedimento similar. Aquando do tratamento de defeitos trocleares e rotulianos, a localização anormal da rótula deve ser corrigida antes ou de forma concorrente com a implantação de MACI.

A hemartrose pós-operatória ocorre principalmente em doentes com uma predisposição para hemorragias ou um controlo hemorrágico cirúrgico insuficiente. As funções hemostáticas do doente devem ser avaliadas antes da cirurgia. Deverá ser administrada tromboprolifaxia, em conformidade com as diretrizes locais.

As diretrizes de tratamento locais relativamente à utilização de profilaxia com antibióticos numa cirurgia ortopédica devem ser seguidas.

Devido a experiência limitada, não se recomenda a utilização de MACI noutras articulações que não o joelho.

MACI é expedido após um ensaio rápido de esterilidade microbiana validado, para determinar a ausência de crescimento microbiano. Os resultados finais do teste de esterilidade não estão disponíveis aquando da expedição. No caso de serem obtidos resultados de esterilidade positivos, o médico responsável pelo tratamento será contactado para decidir se deve optar pelo cancelamento da implantação ou pela implementação de um plano de ação com base nas circunstâncias específicas do doente e na avaliação do risco.

Reabilitação

Recomenda-se a realização de fisioterapia controlada, incluindo mobilização antecipada, exercícios de amplitude de movimentos e suporte de pesos parcial assim que possível para promover a maturação do enxerto e reduzir o risco de acontecimentos tromboembólicos pós-operatórios e a rigidez articular. Após a implantação, o doente deve seguir um programa de reabilitação faseado e devidamente controlado, conforme recomendado pelo médico responsável pelo tratamento com base no Manual de Reabilitação do MACI. Este programa de reabilitação deverá incluir atividade física específica ou faseada para minimizar a probabilidade de ocorrência de artrofibrose e suporte de pesos parcial e gradual. O regresso à prática de atividades desportivas deverá ser personalizado e de acordo com o conselho dos profissionais de saúde.

Casos em que MACI não pode ser fornecido

Em alguns casos, é possível que os condrócitos de origem do doente não sejam expansíveis ou que não se cumpram os critérios de libertação (ver secção 6.6) devido a fraca qualidade da biopsia, a características do doente ou a um defeito de fabrico. Por conseguinte, podem haver situações em que o MACI não pode ser fornecido.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não devem ser utilizados selantes de fibrina que contenham formaldeído com o MACI, uma vez que o formaldeído é citotóxico para os condrócitos.

Embora se recomende a utilização de medicação analgésica oral para o alívio da dor pós-cirúrgica, a administração intra-articular de analgésicos não é recomendada, uma vez que os estudos realizados mostraram a ocorrência de efeitos adversos na cartilagem articular e nos condrócitos decorrentes da exposição.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados clínicos disponíveis sobre as gravidezes expostas são limitados. Os estudos convencionais de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento não são considerados relevantes, tendo em conta a natureza e a utilização clínica prevista do medicamento. Dada a natureza local do medicamento, não é de prever reações adversas do MACI na gravidez. No entanto, como o MACI é implantado utilizando técnicas cirúrgicas invasivas, não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de MACI durante a amamentação. Dada a natureza local do medicamento, não são de prever reações adversas do MACI nos lactentes. No entanto, como o MACI será implantado utilizando técnicas cirúrgicas invasivas, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação ou não da amamentação, tendo em conta o benefício da terapêutica para a mulher e o risco para o bebé.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre possíveis efeitos do tratamento de MACI na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Devido à natureza cirúrgica do procedimento subjacente, a implantação com MACI tem uma grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Durante o período de reabilitação que se segue ao tratamento com MACI, os doentes devem consultar o médico responsável pelo seu tratamento e seguir os seus conselhos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na exposição de mais de 6000 doentes ao tratamento com MACI no joelho, poderão surgir complicações relacionadas com o procedimento de artrotomia, complicações gerais relacionadas com a intervenção cirúrgica, outra patologia do joelho (tais como patologias do menisco e ligamentares) ou com a realização da biopsia. No geral, as complicações relacionadas com a cirurgia ao joelho também podem incluir trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Foram identificadas outras complicações como estando causalmente relacionadas com MACI. Os riscos significativos que se seguem foram identificados como estando relacionados com o MACI ou com complicações perioperatórias:

Relacionados com MACI:

- Hipertrofia sintomática do enxerto
- Delaminação do enxerto (completa ou parcial, conduzindo possivelmente a corpos livres na articulação ou à falha do enxerto)

Complicações perioperatórias relacionadas com a intervenção cirúrgica do joelho:

- Hemartrose
- Artrofibrose
- Inflamação localizada no local da cirurgia
- Infecção localizada no local da cirurgia
- Acontecimentos tromboembólicos

Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas por Classe de Sistemas de Órgãos e por frequência. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10.000$).

Classe de Sistemas de Órgãos	Pouco frequentes	Raras
Infeções e infestações		Artrite infecciosa Infeção da ferida Infeção localizada
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artrofibrose Sinovite Tendinite Hemartrose Artralgia Efusão articular Tumefação articular Rigidez articular Edema ósseo Redução da amplitude dos movimentos articulares
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Inflamação Hipertermia Pirexia Edema no local de implante
Exames complementares de diagnóstico		Proteína C reativa aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Delaminação do enxerto Complicação do enxerto Hipertrofia do enxerto	Perda do enxerto Lesão da cartilagem

Descrição de reações adversas selecionadas

Delaminação do enxerto:

A delaminação do enxerto refere-se ao desprendimento, parcial ou total, do enxerto do osso subcondral e da cartilagem circundante. A delaminação total do enxerto é uma complicação grave e o doente poderá sentir bloqueio, dor e inchaço após uma distorção aguda do joelho.

Os fatores de risco para a delaminação de enxerto podem incluir, entre outros, seleção inadequada do doente, fraca adesão à técnica cirúrgica recomendada, a incapacidade de tratar patologias concomitantes, cumprimento deficiente do protocolo de reabilitação ou traumatismo pós-operatório do joelho.

Hipertrofia do enxerto:

A hipertrofia sintomática do enxerto é uma complicação que pode acontecer com MACI.

Os sintomas podem incluir sensação de articulação presa ou dor. Desconhece-se a existência de grupos de risco ou fatores de risco específicos para a hipertrofia do enxerto em doentes tratados com MACI. Os doentes podem necessitar de desbridamento do tecido hipertrófico através de artroscopia.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para afeções do sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX02

Não foram realizados estudos farmacológicos clínicos com MACI. As evidências clínicas e não clínicas atuais sugerem que a administração de condrócitos autólogos utilizando a membrana de colagénio promove a proliferação e a re-diferenciação das células cultivadas, podendo resultar na síntese de tecido de reparação de cartilagem do tipo hialino.

MACI foi investigado num ensaio paralelo, aleatorizado, de regime aberto realizado em 144 doentes com defeitos focais da cartilagem do joelho de Grau III ou IV na Escala de Outerbridge de 3-20 cm² (mediana de 4 cm²). Setenta e dois doentes receberam MACI e 72 foram tratados com microfratura. A idade média dos doentes foi 34 a 35 anos (faixa etária: de 18 a 54), e o índice médio de massa corporal foi 26. A maioria dos doentes tinha sido submetido a pelo menos 1 cirurgia prévia ortopédica do joelho. O MACI foi superior, quando comparado com a microfratura, no que diz respeito à melhoria da dor e funcionamento de acordo com a escala KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*). Ver as taxas de respondedores na Tabela 1 a seguir.

Quatro doentes foram considerados insucessos do tratamento no braço de tratamento com microfratura versus um no braço de tratamento com MACI. Não foram observadas diferenças significativas nos marcadores estruturais da reparação cartilagínea entre os dois tratamentos, conforme avaliado pelos índices histológicos de avaliação global da *International Cartilage Repair Society (ICRS) II* de biopsias e pelos índices de enchimento de defeitos de RM.

Tabela 1: Taxa de resposta KOOS*: Conjunto de análises completo

n (%)	MACI N=72	Microfratura N=72	Valor p
Consulta 10 (Semana 104)			
Estratificados por centro			
Responderam	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Não responderam	9 (12,50)	20 (27,78)	
Em falta	0	3 (4,17)	
Consulta 10 (Semana 104) Não estratificados			
Responderam	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Não responderam	7 (9,72)	18 (25,00)	
Em falta	3 (4,17)	6 (8,33)	

* Taxa de resposta KOOS: O respondedor é definido como uma melhoria na escala Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score a partir da linha de base de, no mínimo, 10 pontos numa escala de 100.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com MACI em doentes pediátricos, desde o fecho da placa de crescimento epifisária femoral até uma idade inferior a 18 anos. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos clínicos convencionais com MACI. O comportamento farmacocinético de MACI está relacionado com a reabsorção da membrana de colagénio, um processo proteolítico efetuado pelas células que se encontram na proximidade dos defeitos. A membrana é reabsorvida durante os meses seguintes à implantação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos baseados na implantação de MACI em coelhos e cavalos não revelaram riscos especiais para o ser humano.

As investigações não clínicas realizadas *in vitro* demonstraram que a membrana de colagénio é não citotóxica, não mutagénica, não reativa (implantação a curto e a longo prazo), não sensibilizante, um irritante negligenciável e não tóxica (sistémica aguda).

Um estudo realizado em coelhos demonstrou que, 3 meses após a implantação, estava presente uma quantidade mínima de células inflamatórias na proximidade do defeito, com condrogénese variável. Num estudo realizado em cavalos, foram observados, aos 3 meses, sinais de uma resposta inflamatória menor, caracterizada por um ligeiro aumento do volume de líquido sinovial e uma ligeira acumulação de tecido linfóide na membrana sinovial. Aos 6 meses, verificou-se uma diminuição destes sinais, resultando num aspeto sinovial normal. Não foram detetadas quaisquer indicações de reação inflamatória importante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Cloreto de cálcio anidro, Nitrato férrico.9H₂O, Cloreto de potássio, Sulfato de magnésio anidro, Cloreto de sódio, Bicarbonato de sódio, Fosfato de potássio monobásico.H₂O, D-Glicose, L-Arginina.HCl, L-Cistina.2HCl, L-Glutamina, Glicina, L-Histidina.HCl.H₂O, L-Isoleucina, L-Leucina, L-Lisina.HCl, L-Metionina, L-Fenilalanina, L-Serina, L-Treonina, L-Triptofano, L-Tirosina.2Na.2H₂O, L-Valina, D-Pantotenato de cálcio, Cloreto de colina, Ácido fólico, i-Inositol, Niacinamida, Riboflavina, Tiamina.HCl, Piridoxina.HCl) com sal sódico do ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-etanossulfónico (HEPES) ajustado quanto ao pH com HCl ou NaOH e quanto à osmolalidade com NaCl.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

6 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o MACI na embalagem exterior até estar pronto para utilizar. Não refrigerar ou congelar. Conservar a caixa de transporte numa área com uma temperatura inferior a 37°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

O MACI é expedido em placas de poliestireno transparentes, estéreis e seladas, concebidas sob medida.

Cada placa contém 1 matriz para implantação, mantida no lugar por um *x-ring* de policarbonato verde e fechado com uma tampa em policarbonato verde para expedição.

Cada placa é fornecida selada num saco de plástico transparente submetido a radiação gama.

O MACI é fornecido em 1 a 2 placas, que são colocadas numa bolsa de 95 kPa (bolsa exterior) com material absorvente para transporte.

Este pacote é acondicionado numa embalagem exterior isolada com pacotes de gel à temperatura ambiente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Durante o primeiro procedimento, será colhida uma amostra de tecido cartilágneo saudável (biopsia) da articulação afetada através de artrotomia ou artroscopia.

A biopsia será enviada para a instituição de processamento de células. Na instituição de processamento de células, as células de cartilagem irão crescer aseticamente em meio de cultura, para expandir o número de células, e serão colocadas numa membrana de colagénio estéril de tipo I/III, com a marcação CE e de origem porcina, para produzir o MACI. O MACI será libertado após a obtenção de resultados bem-sucedidos nos ensaios que avaliam a viabilidade, identidade, potência, número mínimo de células, endotoxinas, esterilidade pré-libertação e presença de micoplasma dos condrócitos.

O MACI será enviado para a instituição responsável pelo tratamento. O MACI é então implantado no defeito cartilágneo na articulação afetada através de um segundo procedimento. O implante MACI será fixado no lugar utilizando um selante de fibrina.

O período de tempo entre a colheita de tecido para biopsia e a implantação de MACI pode variar dependendo de fatores logísticos, para além da qualidade e número das células obtidas a partir da biopsia. O período de tempo mínimo é de 6 semanas; no entanto, as células também podem ser criopreservadas e conservadas por um período até 24 meses até a data da cirurgia ser marcada.

O cirurgião irá organizar a data da implantação de MACI juntamente com o Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou o seu representante local. Em casos raros, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado não poderá produzir um implante MACI a partir das células disponíveis. Se isto ocorrer, o cirurgião aconselhará o doente sobre qual a melhor opção a tomar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados como resíduos cirúrgicos, de acordo com as exigências locais.

Consulte o Manual de Técnica Cirúrgica para obter mais informações.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhaga K
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/847/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de Junho de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dinamarca

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.
Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar o conteúdo e a distribuição do Programa Educativo com as Autoridade Competente Nacionais antes do lançamento do MACI nesse Estado-Membro. Antes da distribuição do produto a uma Instituição de Saúde em particular, o TAIM certificar-se-á de que todos os cirurgiões e outros profissionais de saúde envolvidos no manuseamento e administração do MACI ou respetivos componentes, bem como todos os envolvidos no seguimento de doentes tratados com MACIs na Instituição de Saúde, recebem um pacote educativo.

O TAIM deve assegurar a rastreabilidade de cada implante através de números de identificação exclusivos atribuídos a cada biopsia (número de identificação de biopsia), membrana e MACI final (número de identificação d TAIM), conforme descrito no Plano de Gestão do Risco.

No pacote educativo para profissionais de saúde devem constar os seguintes componentes:

- Resumo das Características do Medicamento;
- Material educativo sobre os procedimentos cirúrgicos;
- Material educativo sobre o seguimento apropriado.

O material educativo destinado a cirurgiões e outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento cirúrgico de doentes que recebam MACI deve incluir as seguintes mensagens-chave:

- Orientação sobre a seleção de doentes adequados para tratamento com MACI e a importância da utilização do MACI apenas na indicação aprovada.
- A importância de se explicar aos doentes:
 - Os riscos associados aos procedimentos cirúrgicos e o MACI
 - A necessidade de seguimento clínico
 - A necessidade de reabilitação após a reparação da cartilagem articular
- A necessidade de efetuar a triagem dos dadores através de questionários aos doentes e de testes laboratoriais de rastreio de hepatite C, hepatite B, VIH e sífilis.
- Detalhes sobre a necessidade de biopsia e a conservação e manuseamento das colheitas de biopsia
- Que o MACI é um produto autólogo que deverá ser administrado apenas ao doente a quem foi feita a colheita da biopsia. Detalhes sobre a receção, conservação e manuseamento do MACI e a respetiva preparação para implante, incluindo a confirmação dos dados do doente e dos números de identificação de biopsia e do MACI
- Detalhes sobre o procedimento de implante
- Detalhes sobre a eliminação apropriada de aparas do implante MACI ou implantes MACI não utilizados
- Detalhes sobre como reconhecer os sinais e sintomas de riscos importantes do produto, tanto identificados como potenciais

- Detalhes sobre o seguimento clínico.

Os materiais de formação para profissionais de saúde envolvidos no seguimento de doentes tratados com MACI devem incluir as seguintes mensagens-chave:

- A necessidade de reabilitação após a reparação de cartilagem articular
- Detalhes sobre como reconhecer os sinais e sintomas de riscos importantes do produto, tanto identificados como potenciais
- Detalhes do programa de reabilitação.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR, BOLSA EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

MACI 500 000 - 1 000 000 células/cm² matriz para implantação
Condrócitos autólogos de cultura caracterizados aplicados numa matriz

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Condrócitos autólogos numa membrana de colagénio Tipo I/III de 14,5 cm² com uma densidade de 500 000 a 1 000 000 células por cm²

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes:

Meio de Eagles modificado por Dulbecco (DMEM) com sal sódico do ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanossulfónico (HEPES)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Matriz para implantação.

1 a 2 matrizes para implantação.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para implantação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar. Conservar a temperatura inferior a 37°C dentro da embalagem exterior até ser utilizado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer derrame ou resíduos devem ser eliminados como resíduos cirúrgicos, em conformidade com a prática local.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhaga K
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/847/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote: { número do lote }
Biopsia: { número da biopsia }

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

PLACA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

MACI 500 000 - 1 000 000 células/cm² matriz para implantação

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: { número do lote }

Doente: (nome - data de nascimento { DD/MM/AAAA })

Biopsia: { número da biopsia }

Matriz: 1/1

Matriz: 1/2

Matriz: 2/2

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 matriz para implantação

6. OUTRAS

Apenas para utilização autóloga

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

MACI 500 000 a 1 000 000 células/cm² para implantação Condrócitos autólogos de cultura caracterizados aplicados numa matriz

▼ Este medicamento está sujeito a monotorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é MACI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar MACI
3. Como utilizar MACI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar MACI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é MACI e para que é utilizado

MACI é utilizado em adultos para reparar lesões da cartilagem na articulação do seu joelho. A cartilagem consiste num tecido que está presente em todas as articulações do corpo; a cartilagem protege as extremidades dos ossos e permite um bom funcionamento das articulações.

MACI é um implante que consiste numa membrana de colagénio de origem porcina (derivada dos porcos) que contém células da sua própria cartilagem (chamadas condrocitos autólogos) e é implantada no seu joelho. “Autólogos” significa que as suas próprias células são utilizadas tendo sido retiradas do seu joelho (através de biopsia) e que crescem fora do corpo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar MACI

Não utilize MACI:

- se tem alergia a qualquer um dos componentes de MACI (indicados na secção 6), produtos de suínos (derivados de porcos), soro bovino (uma proteína derivada de vacas) ou gentamicina (um antibiótico)
- se tem osteoartrite (doença das articulações com dor e inchaço)
- se sofre atualmente de artrite inflamatória ou doença articular inflamatória do joelho
- se tem um problema hemorrágico não corrigido
- se tem uma placa de crescimento do joelho que ainda não está completamente fechada

Advertências e precauções

O seu implante MACI foi fabricado especificamente para si e não pode ser administrado a nenhum outro doente.

MACI deve ser implantado numa articulação razoavelmente saudável. Isto significa que quaisquer outros problemas que existam na articulação devem ser corrigidos antes ou durante a implantação do MACI.

Se tiver uma ocorrência súbita ou história recente de **infecções nos ossos e articulares**, o seu tratamento com MACI deve ser temporariamente adiado até o seu médico determinar que já houve recuperação.

Informe o seu médico ou cirurgião se tiver predisposição para hemorragias ou um fraco controlo hemorrágico após actos cirúrgicos.

Poderão também receitar-lhe antibióticos ou medicamentos para a dor para ajudar a reduzir alguns dos efeitos secundários.

É importante que cumpra rigorosamente o programa de reabilitação recomendado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou fisioterapeuta sobre quando deve iniciar as atividades físicas específicas.

O cirurgião dar-lhe-á mais informações relativamente a aspetos especiais no seu caso em particular.

Outras situações nas quais MACI não pode ser administrado

Mesmo que o cirurgião já tenha retirado uma pequena amostra (biopsia) de células da cartilagem necessárias para produzir o implante MACI, **é possível que não seja selecionado para o tratamento com MACI.**

Isto ocorre se:

- a qualidade da biopsia for insuficiente para produzir MACI para si
- não for possível o crescimento das células em laboratório
- as células expandidas não cumprirem todos os requisitos de qualidade

Em tais situações, o seu cirurgião será informado disso e poderá ter de escolher um tratamento alternativo para si.

Pessoas idosas

A utilização de MACI em doentes com mais de 65 anos de idade com degeneração generalizada da cartilagem ou osteoartrite (doença das articulações com dor e inchaço) não é recomendada.

Crianças e adolescentes

A utilização de MACI não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e MACI

Informe o seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica.

Peça ao seu médico mais informações sobre que analgésicos pode tomar em segurança. Não é recomendada a administração de analgésicos na articulação.

Gravidez e amamentação

A utilização segura de MACI não foi demonstrada durante a gravidez e a amamentação.

MACI não é recomendado para mulheres grávidas.

Informe o médico ou cirurgião se estiver grávida ou pensar que pode estar grávida.

Informe o médico ou cirurgião se está a amamentar. Dependendo da sua situação particular, o seu médico ou cirurgião irá aconselhá-la sobre se deve continuar ou não a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A intervenção cirúrgica terá um grande impacto na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A condução de veículos e a utilização de máquinas pode estar limitada durante o período de reabilitação, e as recomendações do seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta devem ser rigorosamente seguidas durante este período.

3. Como utilizar MACI

MACI só deve ser implantado por cirurgiões que tenham tido formação específica neste tipo de cirurgia.

Uma pessoa devidamente qualificada procederá à colheita de uma pequena quantidade de sangue (4 ml) para a realização de análises.

Terá de ser submetido a **dois procedimentos cirúrgicos** para receber este tratamento:

1. Durante o primeiro procedimento, será colhida uma amostra de células (biopsia) da cartilagem saudável da sua articulação através de **artrotomia** ou **artroscopia**. O seu cirurgião irá explicar-lhe em que consistem os procedimentos de artrotomia e artroscopia.

A biopsia será enviada para a instituição de processamento de células. Na instituição de processamento de células, as células da cartilagem irão crescer aseticamente (livres de germes) em meio de cultura para aumentar o número de células e serão, em seguida, colocadas numa membrana de colagénio estéril para produzir o implante MACI.

2. O implante MACI final será enviado novamente para o seu cirurgião. O implante MACI será, em seguida, implantado no defeito da cartilagem na sua articulação através de um segundo procedimento. O implante MACI será fixado no lugar utilizando um **selante de fibrina**. Um selante de fibrina é um tipo de cola fabricado a partir de proteínas humanas de coagulação do sangue.

O período de tempo entre a realização da biopsia e a reimplantação do implante MACI pode variar dependendo da data do procedimento e da qualidade e número das células obtidas na biopsia. Em média, este período de tempo será de 6 semanas. No entanto, as células também podem ser congeladas e conservadas durante um período máximo de 2 anos até ser combinada uma data conveniente para a cirurgia entre si e o seu cirurgião. O seu cirurgião irá marcar a data da implantação.

Em casos raros, a instituição de processamento de células não será capaz de produzir o implante MACI a partir das suas células. Nestes casos, o seu cirurgião irá aconselhá-lo sobre a melhor opção a seguir.

O seu médico irá explicar-lhe o programa de reabilitação específico que se seguirá à sua cirurgia.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, o implante MACI pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando receber MACI poderá manifestar efeitos secundários pouco tempo depois da implantação. Estes efeitos irão diminuir, gradualmente, ao longo do tempo.

O seu médico poderá receitar-lhe outros medicamentos para ajudar a reduzir quaisquer efeitos secundários (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Podem ocorrer complicações relacionadas com o MACI, com o procedimento cirúrgico ou com ambos. As complicações relacionadas com a cirurgia ao joelho, em geral, podem incluir trombose venosa profunda (coágulos sanguíneos numa veia profunda) e embolia pulmonar (coágulos sanguíneos no pulmão devido ao bloqueio de uma artéria pulmonar). **Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos seguintes sintomas**, uma vez que podem ser representativos de coagulação do sangue:

- dificuldade em respirar, dor no peito e palpitações
- inchaço das pernas, vermelhidão e dor nas pernas

Riscos relacionados com a implantação de MACI:

Os seguintes efeitos secundários **pouco frequentes** podem afetar 1 em 100 pessoas:

- crescimento excessivo da cartilagem.
- o enxerto pode desprender-se parcial ou totalmente do defeito na articulação. Poderá ser necessária uma nova cirurgia para corrigir esta situação

Riscos relacionados com a artrotomia ou artroscopia ou MACI

Todos os procedimentos cirúrgicos acarretam determinados riscos. O seu cirurgião poderá explicar-lhe quais os possíveis riscos.

Os seguintes efeitos secundários **raros** podem afetar 1 em 1000 pessoas:

- infeção
- inflamação
- dor pós-operatória
- hemorragia na articulação
- rigidez/dormência da articulação
- inchaço da articulação
- febre

O seu cirurgião ou anestesista irá explicar-lhe os riscos relacionados com os procedimentos que irá realizar, bem como quaisquer riscos específicos adicionais aplicáveis ao seu caso devido aos seus antecedentes médicos e estado clínico atual.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta. Também poderá comunicar efeitos secundários directamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar MACI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize MACI após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na placa a seguir a VAL.

Não refrigerar ou congelar. Conservar a temperatura inferior a 37°C dentro da embalagem exterior até ser utilizado.

MACI deverá ser utilizado no prazo de 6 dias após a sua libertação.

Qualquer derrame ou resíduos devem ser eliminados como resíduos cirúrgicos, em conformidade com a prática local.

Dado que este produto vai ser usado durante a sua cirurgia ao joelho, o pessoal hospitalar é responsável pela conservação correta do produto antes e após a utilização, bem como pela sua correta eliminação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de MACI

A **substância ativa** de MACI consiste em células de cartilagem humana autólogas viáveis numa membrana de colagénio Tipo I/III de 14,5 cm², com uma densidade entre 0,5 e 1 milhão de células por cm².

Os **outros componentes** são meio de Eagles modificado por Dulbecco (DMEM) com sal sódico do ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanossulfónico (HEPES).

Qual o aspeto de MACI e conteúdo da embalagem

O implante é uma membrana opaca, esbranquiçada, fornecida em 18 ml de solução incolor numa placa.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Durante o primeiro procedimento, será colhida uma amostra de células de cartilagem saudável (biopsia) da articulação afetada através de artrotomia ou artroscopia.

A biopsia será enviada para a instituição de processamento de células. Na instituição de processamento de células, as células da cartilagem irão crescer aseticamente em cultura, para expandir o número de células e serão colocadas numa membrana de colagénio estéril para produzir o MACI.

O implante MACI será enviado novamente para o cirurgião. O MACI é então implantado na lesão da cartilagem na articulação afetada através de um segundo procedimento. O implante MACI será fixado no lugar utilizando um selante de fibrina.

O período de tempo entre a realização da biopsia e a implantação do implante MACI pode variar dependendo da logística e da qualidade e número das células obtidas na biopsia. Em média, este período de tempo será de 6 semanas. No entanto, as células podem igualmente ser criopreservadas e conservadas durante um período máximo de 2 anos até ser combinada uma data conveniente para a cirurgia entre o doente e o cirurgião.

O cirurgião irá organizar a data da implantação juntamente com o Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou o seu representante local. Em casos raros, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado não poderá produzir um implante MACI a partir das células disponíveis. Se isto ocorrer, o cirurgião aconselhará o doente sobre qual a melhor opção a seguir.

Consulte o Manual de Técnica Cirúrgica para obter mais informações.