

BILAGA I
PRODUKTRESUME

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MACI 500 000 till 1 000 000 celler/cm² matrix för implantation

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje implantat innehåller matrixapplicerade, karakteriserade, autologa odlade kondrocyter.

2.1 Allmän beskrivning

Karakteriserade, viabla autologa kondrocyter, som expanderats *ex vivo* som uttrycker kondrocytspecifika markörgener, utsådda på ett CE-märkt porcint kollagenmembran av typ I/III.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje matrix för implantation består av karakteriserade, autologa kondrocyter på ett 14,5 cm² kollagenmembran av typ I/III med en densitet på 500 000 till 1 000 000 celler per cm². Den ska skäras till av kirurgen för att passa defektens storlek och form.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Matrix för implantation

Implantatet är ett ogenomskinligt, benvitt membran, som såtts med kondrocyter, och levereras i 18 ml färglös lösning i en skål.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MACI är indicerat för reparation av symtomgivande broskdefekter i knäet vilka omfattar hela broskets djup (grad III och IV enligt den modifierade Outerbridge-skalan) och med en utbredning av på 3–20 cm² hos vuxna patienter med moget skelett.

4.2 Dosering och administreringssätt

MACI är endast avsett för autolog användning.

MACI måste administreras av en kirurg som är utbildad i och kvalificerad för användning av MACI.

Dosering

Mängden MACI som administreras beror på storleken (ytan i cm²) av broskdefekten. Implantatet skärs till av den behandlande kirurgen för att passa defektens storlek och form, för att säkerställa att det skadade området är helt täckt, och implanteras med cellsidan nedåt. Den administrerade dosen motsvarar 500 000 till 1 000 000 autologa celler/cm² av matrixen för implantation.

Särskilda populationer

Äldre (över 65 år)

Användning av MACI i denna åldersgrupp har inte studerats. Användning av MACI hos äldre med generell broskdegeneration eller artros rekommenderas inte.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för MACI för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För implantation.

Defektbädden bör endast debrideras ned till den subkondrala plattan och inte genom denna. Blödning genom den subkondrala plattan bör undvikas, men om sådan inträffar måste den kontrolleras. Adrenalin eller fibrinvävnadslim (se avsnitt 4.5), som appliceras sparsamt direkt på blödningspunkter, är lämpliga hemostatiska medel.

Implantation av MACI utförs med steril operationsteknik och kräver både preparation av defektbädden och applicering av fibrinvävnadslim på basen och kanten av defekten för att säkra implantatet. Enligt kirurgens bedömning kan några få, enstaka, absorberbara suturer även användas för att ge extra säkerhet.

Implantationen bör följas av ett lämpligt rehabiliteringsschema (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning och hantering av MACI finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot porcina produkter eller mot rests substanser som överförs från tillverkningen av MACI, inkluderande bovint serum och gentamicin.
- Allvarlig artros i knäet.
- Inflammatorisk artrit, inflammatorisk ledsjukdom eller obehandlade, medfödda koagulationsrubbningar.
- MACI är kontraindicerat för användning till patienter med en femoral epifysplatta som inte är helt sluten.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

MACI är ett autologt implantat och får endast administreras till den patient för vilken det tillverkades. Implantation av MACI måste utföras genom steril artrotomi. Erfarenheten av artroskopisk administrering av MACI är begränsad, men behandlade läkare kan välja artroskopisk teknik för att applicera MACI.

Försiktighetsåtgärder

Ingrepp på patienter med lokala inflammationer eller aktiva infektioner i benet, leden och omgivande mjukvävnad bör temporärt skjutas upp tills återhämtning dokumenterats.

I den pivotala studien av MACI uteslöts patienter om de hade en anamnes på artros (Kellgren-Lawrence grad 3 eller 4) i det aktuella knäet eller samtidig inflammatorisk sjukdom.

För att skapa en gynnsam miljö för läkning måste samtida patologiska tillstånd åtgärdas före eller samtidigt med implantation av MACI. Sådana tillstånd omfattar:

- Meniskpatologi: instabil eller rupturerad menisk som kräver reparation, utbyte eller partiell meniskektomi. MACI rekommenderas inte för patienter med en total meniskektomi, såvida inte meniskdefekten kan åtgärdas med en planerad eller samtidig menisktransplantation.
- Korsbandsinstabilitet: leden bör inte vara uttalat instabil. Både anteriora och posteriora korsbanden bör vara stabila eller genomgå rekonstruktion för att minska skjuvkrafter och rotationsbelastning över leden.
- Felställning: tibiofemoralleden bör vara korrekt ställd. Onormal varus- eller valgusbelastning av tibiofemoralleden kan äventyra implantatet och bör åtgärdas med en korrektiv osteotomi eller liknande ingrepp. Vid behandling av trochlea- och patelladefekter måste onormal patellär spårning korrigeras före eller samtidigt med MACI-implantation.

Post-operativ hemartros uppstår huvudsakligen hos patienter med blödningstendens eller dålig kirurgisk hemostas. Patientens koagulationsstatus bör kontrolleras före operation. Trombosprofylax bör administreras enligt lokala riktlinjer.

Lokala behandlingsriktlinjer angående användning av antibiotikaproylax vid ortopedisk kirurgi bör följas.

På grund av begränsad erfarenhet rekommenderas inte användning av MACI i andra leder än knäet.

MACI levereras efter en validerad, snabb och mikrobisk sterilitetsanalys för att bedöma frånvaro av bakterieväxt. Definitiva sterilitetstest är inte tillgängliga vid tidpunkten för leverans. Vid avvikande sterilitetstest kommer den behandlande läkaren att kontaktas för att diskutera antingen att man avstår från implantationen eller en åtgärdsplan baserad på de patientspecifika omständigheterna och en riskbedömning.

Rehabilitering

Kontrollerad fysioterapi, inklusive tidig mobilisering, rörelseomfångsträning och partiell belastning rekommenderas så snart som möjligt för att främja utmognad av graftet och för att minska risken för postoperativa tromboemboliska händelser och ledstelhet. Efter implantation bör patienten följa ett lämpligt kontrollerat och stegvist rehabiliteringsprogram som rekommenderats av den behandlande läkaren baserat på MACI:s rehabiliteringshandbok. Detta bör inkludera specificerad eller stegvis ökad fysisk aktivitet för att minimera risken för artrofibros och stegvis, partiell belastning. Återupptagande av idrottsaktiviteter bör ske efter individanpassad bedömning av behandlingsansvarig.

Fall där MACI inte kan tillhandahållas

I vissa fall kan det hända att patientens källkondrocyter inte växer ut eller att kvalitetskriterierna (se avsnitt 6.6) för leverans inte uppfylls på grund av dålig biopsikvalitet, patientegenskaper eller tillverkningsfel. Det kan därför hända att MACI inte kan tillhandahållas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fibrinvävnadslim som innehåller formaldehyd får inte användas med MACI eftersom formaldehyd är cytotoxiskt mot kondrocyterna.

Samtidigt som per oral användning av smärtlindrande medel rekommenderas för postoperativ smärtlindring, rekommenderas inte intraartikulär administrering av analgetika eftersom studier har visat biverkningar på ledbrosk och kondrocyter vid exponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade kliniska uppgifter om användning av MACI under graviditet är tillgängliga. Konventionella studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet anses inte relevanta på grund av läkemedlets beskaffenhet och den avsedda kliniska användningen. På grund av läkemedlets lokala beskaffenhet förväntas inga biverkningar av MACI vid graviditet. Eftersom MACI implanteras med användning av invasiv operationsteknik rekommenderas dock inte användning under graviditet.

Amning

Inga uppgifter om användning av MACI under amning finns tillgängliga. På grund av produktens lokala beskaffenhet förväntas inga biverkningar av MACI på barn som ammas. Eftersom MACI implanteras med användning av invasiv operationsteknik måste ett beslut tas om amningen ska avbrytas där fördelarna med behandling för kvinnan och risken för barnet måste övervägas.

Fertilitet

Inga uppgifter om möjliga effekter av MACI-behandling på fertilitet finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av det underliggande ingreppets kirurgiska beskaffenhet har implantation med MACI påtaglig effekt på förmågan att köra och använda maskiner. Under rehabiliteringsperioden efter MACI-behandling bör patienter rådgöra med sin behandlande läkare och följa hans/hennes råd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på MACI-behandling av knäleder hos fler än 6 000 patienter kan komplikationer vara relaterade till artrotomiingreppet, till kirurgisk intervention, till annan knäpatologi (såsom ligament- eller meniskpatologi) eller till utförandet av broskbiopsin. Komplikationer förknippade med knäoperationer i allmänhet kan också omfatta djup ventrombos eller lungemboli. Andra komplikationer har identifierats som orsaksrelaterade till MACI. Följande viktiga risker har identifierats som är relaterade till antingen MACI eller perioperativa komplikationer:

Relaterat till MACI:

- Symtomgivande grafthypertrofi
- Graftdelaminering (fullständig eller partiell som kan leda till fria kroppar i leden eller till graftdysfunktion)

Perioperativa komplikationer som är relaterade till kirurgiskt ingrepp i knäet:

- Hemartros
- Artrofibros
- Lokal inflammation på operationsstället
- Lokal infektion på operationsstället
- Tromboemboliska händelser

Biverkningar i tabellform

Biverkningar anges enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvens definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Organsystem	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Infektiös artrit Sårinfektion Lokal infektion
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artrofibros Synovit Tendinit Hemartros Artralgi Ledutgjutning Ledsvullnad Ledstelhet Benödem Minskat rörelseomfång i leden
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Inflammation Hypertermi Fever Ödem på implantationsstället
Undersökningar		Förhöjt C-reaktivt protein
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Graftdelaminering Graftkomplikation Grafthypertrofi	Graftförlust Broskskada

Beskrivning av vissa biverkningar

Graftdelaminering:

Graftdelaminering avser ett lösgörande, antingen partiellt eller totalt, av graftet från det subkondrala benet och från det omgivande brosket. En total graftdelaminering är en allvarlig komplikation och patienten kan uppleva låsning, smärta och svullnad efter en akut distorsion i knäet.

Riskfaktorer för graftdelaminering kan omfatta, men är inte begränsade till, dåligt patienturval, dålig följsamhet till den rekommenderade operationstekniken, underlåtenhet att åtgärda samtidiga patologiska tillstånd, dålig efterlevnad av rehabiliteringsprotokollet eller postoperativt trauma mot knäet.

Grafthypertrofi:

Symtomatisk grafthypertrofi är en komplikation som kan inträffa vid MACI.

Symtom kan vara låsningar eller smärta. Det finns inga kända riskgrupper eller specifika riskfaktorer för grafthypertrofi hos patienter behandlade med MACI. Patienter kan behöva artroskopiskt avlägsnande av hypertrofisk vävnad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänka biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för sjukdomar i rörelseapparaten, ATC-kod: M09AX02

Kliniska farmakologiska studier har inte utförts med MACI. Aktuella kliniska och icke-kliniska bevis pekar på att tillförsel av autologa kondrocyter på kollagenmembranet främjar tillväxt och redifferentiering av utsädda celler och kan leda till syntes av hyalinliknande broskreparationsvävnad.

MACI har undersökts i en parallell, randomiserad och öppen studie med 144 patienter med fokala broskdefekter i knäet på 3–20 cm² (median 4 cm²), Outerbridge grad III eller IV. 72 patienter fick MACI och 72 behandlades med mikrofraktur. Medianåldern hos patienterna var 34 till 35 år (åldersintervall 18-54) och medelvärdet för BMI (Body Mass Index) var 26. Majoriteten av patienterna hade genomgått åtminstone 1 ortopedisk knäoperation. MACI var överlägset jämfört med mikrofraktur angående förbättringen av smärta och funktion enligt KOOS-skalan (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Se responsfrekvens i tabell 1 nedan.

Behandlingsmisslyckanden förekom i fyra fall i mikrofrakturbehandlingsarmen jämfört med en patient i MACI-behandlingsarmen. Inga signifikanta skillnader observerades i de strukturella markörerna av broskreparation mellan båda behandlingar efter bedömning av biopsier enligt International Cartilage Repair Society (ICRS) II (overall assessment histology scores) och MRI (defect fill scores).

Tabell 1: KOOS-responsfrekvens*: Fullständig analysuppsättning

n (%)	MACI N = 72	Mikrofraktur N = 72	p-värde
Besök 10 (vecka 104) stratifierat enligt studiecenter			
Svarade på behandlingen	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Svarade inte på behandlingen	9 (12,50)	20 (27,78)	
Saknas	0	3 (4,17)	
Besök 10 (vecka 104) ej stratifierat			
Svarade på behandlingen	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Svarade inte på behandlingen	7 (9,72)	18 (25,00)	
Saknas	3 (4,17)	6 (8,33)	

* KOOS-responsfrekvens: Positivt behandlingsutfall definieras som en förbättring av KOOS-poäng om minst 10 poäng jämfört med utgångsvärdet på en 100-gradig skala.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för MACI hos pediatrika patienter under 18 års ålder angående tillslutning av den femorala epifysplattan. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

MACI har inte genomgått sedvanliga kliniska farmakokinetiska studier. Farmakokinetiken vid MACI-behandling är relaterad till resorptionen av kollagent membran, en proteolytisk process som utförs av celler i närheten av defekterna. Membranet resorberas under de närmaste månaderna efter implantation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data, baserade på implantation av MACI i kaniner och hästar visade inte på några särskilda risker för människa.

Icke-kliniska undersökningar *in vitro* har visat att kollagenmembranet är icke-cytotoxiskt, icke-mutagent, icke-reaktivt (kort- och långsiktig implantation), icke-sensibiliserande, obetydligt irriterande och giftfritt (akut systemiskt).

En studie på kaniner visade att 3 månader efter implantation var ett minimalt antal inflammatoriska celler närvarande i närheten av defekten med variabel kondrogenes. I en studie på hästar observerades tecken på ett begränsat inflammatoriskt svar efter 3 månader, vilket karakteriserades av en lätt ökning av synovialvätskevolym och en lindrig lymfoid ackumulering i synoviet. Efter 6 månader hade dessa tecken avtagit, vilket resulterade i ett normalt synovialt utseende. Det fanns inga tecken på uttalad inflammatorisk reaktion.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM; kalciumklorid – vattenfri, järnnitrat x 9H₂O, kaliumklorid, magnesiumsulfat – vattenfri, natriumklorid, natriumbikarbonat, kaliumfosfat – monobasisk x H₂O, D-glukos, L-arginin x HCl, L-cystin x 2HCl, L-glutamin, glycin, L-histidin x HCl x H₂O, L-isoleucin, L-leucin, L-lysin x HCl, L-metionin, L-fenylalanin, L-serin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin x 2Na x 2H₂O, L-valin, D-kalciumpantotenat, kolinklorid, folsyra, i-inositol, niacinamid, riboflavin, tiamin x HCl, pyridoxin x HCl) med natriumsalt av 4-(2-hydroxietyl)-piperazin-1-etansulfonsyra (HEPES) justerat för pH med HCl eller NaOH och osmolalitet med NaCl.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

6 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara MACI i ytterkartongen tills det ska användas. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvara transportlådan under 37 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

MACI levereras i specialutformade, sterila, förseglade och genomskinliga polystyrenskålar.

Varje skål innehåller 1 matrix för implantation som hålls på plats av en grön polykarbonatring som försluts med ett grönt polykarbonathölje för transport.

Varje skål är förseglad i en gammastrålad, genomskinlig plastpåse.

MACI levereras i 1–2 skålar som placeras i en 95 kPa-yterpåse med absorberande material för transport.

Denna förpackning är innesluten i en yttre kartong som isolerats med omgivande gel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Under det första ingreppet tas ett prov av frisk broskvävnad (en biopsi) från den berörda leden genom artrotomi eller artroskopi.

Biopsin skickas till cellbehandlingsenheten. Där odlas broskcellerna aseptiskt i odlingsmedium för att utöka antalet celler och placeras i ett sterilt CE-märkt porcint kollagenmembran av typ I/III för att framställa MACI. MACI levereras efter godkända resultat från analyser som bedömer kondrocytviabilitet, identitet, styrka, minsta antal celler, endotoxin, sterilitet innan frisläppande samt mykoplasma.

MACI skickas till behandlande enhet där MACI implanteras i broskdefekten i den berörda leden vid ett andra ingrepp. MACI-implantatet säkras på plats med användning av ett fibrinvävnadslim.

Tiden mellan biopsin och MACI-implantationen kan variera beroende på logistiska faktorer utöver kvaliteten och antalet celler som erhållits från biopsin. Det tar minst 6 veckor, men celler kan även cryoförvaras och lagras i upp till 24 månader tills ett operationsdatum fastställts.

Kirurgen bestämmer datumet för MACI-implantation i samråd med Innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) eller dennes lokala ombud. I sällsynta fall kan MAH inte framställa ett MACI-implantat från de tillgängliga cellerna. Om detta sker informerar kirurgen patienten om det bästa tillvägagångssättet.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras som kirurgiskt avfall enligt gällande anvisningar.

Se handboken för kirurgisk teknik för ytterligare information.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Köpenhamn K
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/847/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 juni 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av den aktiva substansen av biologiskt ursprung

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danmark

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danmark

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept, och som är reserverat för användning inom särskilda områden (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetskontroller**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens om innehåll och distribution av utbildningspaket med nationell kompetent myndighet innan MACI introduceras i den medlemsstaten. Innan läkemedlet distribueras till en särskild vårdinrättning ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att alla kirurger och annan vårdpersonal som hanterar och administrerar MACI eller dess komponenter, samt de som arbetar med att följa upp patienter som behandlats med MACI på vårdinrättningar, får utbildningspaketet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa spårbarheten av varje implantat genom unika id-nummer som varje biopsi (biopsi-id-nr), membran och slutlig MACI-produkt (id-nr som avser innehavaren av godkännandet för försäljningen) enligt beskrivningen i riskhanteringsplanen.

Utbildningspaketet till vårdpersonalen ska innehålla:

- Produktresumé
- Utbildningsmaterial om det kirurgiska ingreppet
- Utbildningsmaterial om lämplig uppföljning

Utbildningspaketet för kirurger och annan vårdpersonal som arbetar med det kirurgiska handläggandet av patienter som får MACI ska innehålla följande viktiga budskap:

- Riktlinjer för urval av patienter som är lämpliga för MACI-behandling och vikten av att endast använda MACI för godkänd indikation.
- Vikten av att förklara följande för patienten:
 - Risker i samband med kirurgiska ingrepp och MACI
 - Behovet av klinisk uppföljning
 - Behovet av rehabilitering efter ledbröskreparation
- Behovet av att sälla givare med hjälp av patientfrågeformulär och provtagning för hepatit C, hepatit B, HIV och syfilis.
- Uppgifter om vävnadsprovtagning (biopsi) samt förvaring och hantering av vävnadsprovsskörden.
- Att MACI är en autolog produkt och endast ska administreras till den patient som vävnadsprovet togs i från. Uppgifter om mottagandet, förvaringen och hanteringen av MACI och dess preparation för implantation, bl.a. dubbelkontroller av patientuppgifter och vävnadsprov-ID och MACI-produkt-ID.
- Information om hur implantationen går till
- Information om lämplig kassering av överblivet eller oanvända MACI-implantat
- Information om hur tecken och symtom på viktiga identifierade eller potentiella risker med produkten känns igen
- Information om klinisk uppföljning

Utbildningspaketet för kirurger och annan vårdpersonal som arbetar med uppföljning av patienter som får MACI ska innehålla följande viktiga budskap:

- Behovet av rehabilitering efter ledbröskreparation

- Information om hur tecken och symtom på viktiga identifierade eller potentiella risker med produkten känns igen
- Information om rehabiliteringsplanen
- **Skyldighet att genomföra åtgärder efter godkännandet för försäljning**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG, YTTERPÅSE****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

MACI 500 000-1 000 000 celler/cm² matrix för implantation
Matrixapplicerade, karakteriserade, autologa och odlade kondrocyter

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa kondrocyter på ett 14,5 cm² kollagenmembran typ I/III med en densitet på mellan 500 000 och 1 000 000 celler per cm²

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen:
Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) med natriumsalt av 4-(2-hydroxietyl)-piperazin-1-etansulfonsyra (HEPES)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Matrix för implantation 1–2 matrix för implantation.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För implantation.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvaras under 37 °C i ytterkartongen tills det ska användas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Eventuellt spill eller avfallsmaterial ska kasseras som kirurgiskt avfallsmaterial enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vericel Denmak ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Köpenhamn K
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/847/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot {lotnummer}
Biopsinr {biopsinr}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**SKÅL****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

MACI 500 000-1 000 000 celler/cm² matrix för implantation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {lotnummer}

Patient: (namn och födelsedatum{DD mmm ÅÅÅÅ})

Biopsinr {biopsinr}

Matris: 1/1

Matris: 1/2

Matris: 2/2

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 matrix för implantation.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

MACI 500 000 till 1 000 000 celler/cm² för implantation

Matrixapplicerade, karakteriserade, autologa och odlade kondrocyter

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, kirurg eller sjukgymnast.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, kirurg eller sjukgymnast. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad MACI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder MACI
3. Hur du använder MACI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MACI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad MACI är och vad det används för

MACI används hos vuxna för att reparera brosk i knäleden. Brosk är en vävnad som finns i kroppens alla leder, det skyddar änden på alla ben så att lederna fungerar smidigt.

MACI är ett implantat bestående av ett porcint kollagenmembran (framställt från gris) som innehåller dina egna broskceller (s k autologa kondrocyter) och implanteras i din knäled. Autolog betyder att dina egna celler används som har tagits från ditt knä (genom en biopsi) och odlats utanför kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du använder MACI

Använd inte MACI om du:

- är allergisk mot något av innehållsämnen i MACI (anges i avsnitt 6), eller svinprodukter (framställt från grisar), bovint serum (ett protein framställt från kor) eller gentamicin (ett antibiotikum)
- har allvarlig artros i knäet (ledsjukdom med smärta och svullnad)
- för närvarande lider av inflammatorisk artrit eller inflammatorisk ledsjukdom i knäet
- har en känd, obehandlad blödningsjukdom
- har en tillväxtplatta i knäet som inte är helt sluten.

Varningar och försiktighet

MACI-implantatet har tillverkats specifikt för dig och kan inte användas till någon annan patient.

MACI bör implanteras i en tämligen frisk led. Detta betyder att andra problem i leden bör åtgärdas före eller under MACI-implantation.

Om du plötsligt får eller nyligen haft en **ben- eller ledinfektion** bör MACI-behandlingen tillfälligt fördröjas tills läkaren anser att du är frisk.

Tala om för läkaren eller kirurgen om du vet att du har en benägenhet för blödning eller blöder lätt vid operationer.

Du kan även få antibiotika eller smärtlindrande läkemedel för att hjälpa till att minska vissa biverkningar.

Det är viktigt att du noga följer den rehabiliteringsplan som rekommenderats av läkaren. Tala med läkaren eller sjukgymnasten om när du kan återuppta specifika fysiska aktiviteter.

Kirurgen ger dig ytterligare information om eventuella speciella överväganden för ditt enskilda fall.

Andra situationer där MACI inte kan sättas in

Även om kirurgen har tagit ett litet prov av broskceller (en biopsi), som behövs för att framställa MACI-implantatet, **är det möjligt att du inte är lämpad för behandling med MACI.**

Så är fallet om:

- biopsin är av otillräcklig kvalitet för att kunna framställa MACI till dig
- cellerna inte kan odlas i laboratoriet
- det ökade antalet celler inte uppfyller alla kvalitetskrav.

Vid sådana situationer kommer din kirurg att informeras och måste eventuellt välja en alternativ behandling för dig.

Äldre

Användning av MACI hos patienter äldre än 65 år med generell nedbrytning av brosk eller artros (ledsjukdom med smärta och svullnad) rekommenderas inte.

Barn och ungdomar

Användning av MACI rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och MACI

Tala om för läkare, kirurg eller sjukgymnast om du använder eller nyligen har använt andra läkemedel, även receptfria sådana.

Be din läkare eller kirurg om ytterligare information om vilka smärtstillande medel som är säkra för dig att använda.

Administrering av smärtstillande medel i leden rekommenderas inte.

Graviditet och amning

Säker användning av MACI har inte påvisats under graviditet eller amning.

MACI rekommenderas inte för gravida kvinnor.

Tala om för läkare eller kirurg om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Tala med läkare eller kirurg om du ammar. Beroende på dina speciella omständigheter kommer läkaren eller kirurgen att råda dig huruvida du ska fortsätta eller sluta amma,

Körförmåga och användning av maskiner

Det kirurgiska ingreppet kommer att ha större påverkan på körförmåga och användning av maskiner. Bilkörning och användning av maskiner kan komma att begränsas under rehabiliteringsperioden och du bör följa rekommendationerna från läkare, kirurg eller sjukgymnast under denna period.

3. Hur du använder MACI

MACI får endast implanteras av kirurger som har specialutbildats för denna operationsteknik.

En liten mängd blod (4 ml) kommer att tas av en kvalificerad person för att användas till tester. Du måste genomgå **två kirurgiska ingrepp** för att få denna behandling:

1. Under det första ingreppet tas ett prov av friska broskceller (en biopsi) från leden via **artrotomi** eller **artroskopi**. Din kirurg kommer att förklara artrotomi- och artroskopiingreppen för dig.

Biopsin skickas till cellbehandlingsenheten. Vid cellbehandlingsenheten odlas broskcellerna aseptiskt (fritt från bakterier) i odlingsmedium för att öka antalet celler och placeras i ett sterilt kollagenmembran för att framställa MACI.

2. Det slutliga MACI-implantatet kommer att skickas tillbaka till kirurgen. MACI kommer sedan att implanteras i broskdefekten i leden via ett andra ingrepp. MACI säkras på plats med användning av ett **fibrinvävnadslim**. Ett fibrinvävnadslim är en typ av lim som är tillverkat av blodkoaguleringsproteiner från människa.

Tidsramen mellan biopsin och implantationen av MACI kan variera beroende på ingreppsdatumet och kvaliteten och antalet celler i biopsin. Detta tar i genomsnitt 6 veckor, men celler kan även frysas och lagras i upp till 2 år tills du och kirurgen kommit överens om ett lämpligt operationsdatum. Kirurgen bestämmer datumet för implantation. I sällsynta fall kan cellbehandlingsenheten inte framställa MACI från dina celler. Om detta sker informerar kirurgen dig om det bästa alternativet.

Läkaren kommer att diskutera den speciella rehabiliteringsplanen som kommer efter din operation.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

När du får MACI kan du få biverkningar ganska snabbt efter implantationen. Dessa biverkningar avtar gradvis med tiden.

Läkaren ger dig eventuellt andra läkemedel för att hjälpa till att minska eventuella biverkningar (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

Komplikationer kan vara förknippade till MACI eller operationen, eller båda. Komplikationer generellt förknippade med knäoperation kan omfatta djup ventrombos (blodproppar i en djup ven) och lungemboli (blodpropp i lungan på grund av en blockerad lungartär). **Om du märker något av följande ska du omedelbart kontakta läkare**, eftersom dessa kan vara symtom på en blodpropp:

- andningssvårigheter, bröstsmärta och hjärklappning
- svullna ben, smärta i benen och rodnad

Risker med implantation av MACI:

Följande **mindre vanliga** biverkningar kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare:

- för mycket brosktillväxt.

- implantatet kan lossna helt eller delvis från defekten i leden. Du kanske måste genomgå ytterligare ingrepp för att korrigera detta.

Risker med artrotomi eller artroskopi eller MACI

Alla kirurgiska ingrepp medför en viss risk. Kirurgen kan förklara dessa för dig.

Följande **sällsynta** biverkningar kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare:

- infektion
- inflammation
- smärta efter operationen
- blödning i leden
- ledstelhet/-domningar
- svullnad i leden
- feber

Din läkare eller anestesilog förklarar riskerna med ingreppen för dig, såväl som eventuella ytterligare specifika risker som gäller dig på grund av din medicinska historik och aktuellt allmäntillstånd.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, kirurg eller sjukgymnast. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur MACI ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på den yttre kartongen och skålen efter EXP.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvaras under 37 °C i ytterkartongen tills det ska användas.

MACI bör användas inom 6 dagar efter det datum den frisläppts.

Allt spill eller avfallsmaterial ska kasseras som kirurgiskt avfallsmaterial enligt gällande anvisningar.

Eftersom det här läkemedlet kommer att användas under din knäoperation ansvarar sjukhuspersonalen för korrekt förvaring av produkten både före och under användningen av det, liksom för korrekt avfallshantering.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

MACI:s aktiva substans består av viabla, autologa, humana broskceller på ett 14,5 cm² kollagenmembran av typ I/III med en densitet på mellan 0,5 och 1 miljon celler per cm².

Övriga innehållsämnen är Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) med natriumsalt av 4-(2-hydroxyetyl)-piperazin-1-etansulfonsyra (HEPES).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Implantatet är ett ogenomskinligt, benvitt membran som levereras i 18 ml färglös lösning i en skål.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Under det första ingreppet tas ett prov av friska broskceller (en biopsi) från den påverkade leden via en artrotomi eller artroskopi.

Biopsin skickas till cellbehandlingsenheten. Vid cellbehandlingsenheten odlas broskcellerna aseptiskt i odlingsmedium för att expandera antalet celler och placeras i ett sterilt kollagenmembran för att framställa MACI.

MACI kommer att skickas tillbaka till kirurgen. Vid denna tidpunkt kommer MACI att implanteras i broskdefekten i den berörda leden via ett andra ingrepp. MACI-implantatet säkras på plats med användning av ett fibrinvävnadslim.

Tidpunkten mellan avlägsnande av biopsin och implantationen av MACI-implantatet kan variera beroende på logistik och kvaliteten och antalet celler i biopsin. Detta tar i genomsnitt 6 veckor, men celler kan även kryoförvaras och lagras i upp till 2 år tills patienten och kirurgen kommit överens om ett lämpligt operationsdatum.

Kirurgen bestämmer datumet för implantation i samråd med Innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) eller dennes lokala ombud. I sällsynta fall kan MAH inte framställa ett MACI-implantat från de tillgängliga cellerna. Om detta inträffar kommer kirurgen att råda patienten om det bästa tillvägagångssättet.

Se handboken för operationsteknik för ytterligare information.