

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ChondroCelect Implantationssuspension, 10.000 Zellen/Mikroliter

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Charakterisierte vitale *ex vivo* expandierte autologe Knorpelzellen, die bestimmte Markerproteine exprimieren.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Produkt-Durchstechflasche enthält 4 Millionen autologe menschliche Knorpelzellen in 0,4 ml Zellsuspension, was einer Konzentration von 10.000 Zellen/Mikroliter entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Implantationssuspension

Bevor sie resuspendiert werden, setzen sich die Zellen am Boden des Behältnisses ab, wo sie eine cremeweiße Schicht bilden, und der sonstige Bestandteil ist eine klare farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Revision einzelner symptomatischer Knorpeldefekte in der Femurkondyle des Knies (Grad III oder IV nach den Kriterien der International Cartilage Repair Society [ICRS]) bei Erwachsenen. Gegebenenfalls können gleichzeitig asymptomatische Knorpelläsionen (ICRS-Grade I oder II) vorliegen. Der Nachweis der Wirksamkeit basiert auf einer randomisierten kontrollierten Studie, in der die Wirksamkeit von ChondroCelect bei Patienten mit Läsionen zwischen 1-5 cm² beurteilt wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ChondroCelect ist von einem einschlägig qualifizierten Chirurgen anzuwenden und seine Anwendung ist auf Krankenhäuser beschränkt. ChondroCelect ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt, und seine Anwendung sollte in Verbindung mit Debridement (Vorbereitung der Defektzone), einer physikalischen Abdichtung der Läsion (Platzierung einer biologischen Membran, vorzugsweise einer Kollagenmembran) und Rehabilitation erfolgen.

Dosierung:

Die zu verabreichende Zellmenge richtet sich nach der Größe (Fläche in cm²) des Knorpeldefekts. Jedes Produkt enthält eine einzelne Behandlungsdosis mit einer ausreichenden Zellzahl zur Behandlung der Läsion definierter und mittels Biopsieentnahme gemessener Größe. Die empfohlene ChondroCelect-Dosis beträgt 0,8 bis 1 Million Zellen/cm², was 80 bis 100 Mikroliter des Produktes pro cm² Defekt entspricht.

Ältere Patienten

Die Anwendung von ChondroCelect wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) ist nicht nachgewiesen.
ChondroCelect darf daher bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur Implantation

ChondroCelect ist ausschließlich für die Anwendung bei der autologen Knorpelrevision bestimmt und wird im Rahmen einer autologen Chondrozytenimplantation (ACI) bei Patienten angewendet.

Die Implantation von ChondroCelect ist unter sterilen Bedingungen im Rahmen einer Arthrotomie vorzunehmen und erfordert sowohl die Vorbereitung der Defektzone als auch die Anbringung einer Abdichtung (biologischen Membran) zur Implantatfixierung. Vor der Fixierung der Membran und der Implantation der Zellen muss eine vollständige Gelenkhämostase vorliegen. Beim ACI-Verfahren ist es wichtig, dass ein guter, direkter Kontakt der implantierten Zellen mit der Defektzone sichergestellt wird, da dieser Kontakt von größter Bedeutung für eine optimale Geweberegeneration ist. In klinischen Studien mit ChondroCelect wurde ein Periostlappen als biologische Membran verwendet. Wissenschaftliche Veröffentlichungen zeigen, dass handelsübliche Kollagenmembrane eine geeignete Alternative zu Periostlappen bei ACI-Verfahren sind. In klinischen Studien wurde ChondroCelect jedoch nicht in Kombination mit Kollagenmembranen untersucht. Allerdings wurde bei Patienten, die im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms mit ChondroCelect behandelt worden sind, eine handelsübliche Kollagenmembran verwendet. Die an diesen Patienten erhobenen Sicherheitsdaten ergeben keinen Hinweis auf besondere Sicherheitsrisiken und bestätigen, dass die Hypertrophieinzidenz niedriger ist, als in der wissenschaftlichen Fachliteratur zur Anwendung von Kollagenmembranen gegenüber Periostlappen angegeben.

Eine technische Variante des ACI-Verfahrens ist die Zellaussaat, bei der die Zellen vor der Implantation auf eine Kollagenmembran ausgesät werden. Bei dieser Technik ist eine gute Fixierung durch Annähen der Ränder der Kollagenmembran erforderlich, um einen direkten Kontakt der implantierten Zellen mit der Defektzone zu gewährleisten. Die Verwendung von Fibrinkleber anstatt des Annähens zur sicheren Befestigung des Implantats wird nicht empfohlen. Der Implantation sollte entsprechend ärztlicher Empfehlungen (siehe Abschnitt 4.4) eine angemessene Rehabilitation von einer etwa einjährigen Dauer folgen.

Technische Einzelheiten zu den Verfahren in Zusammenhang mit dieser Implantationstechnik sind dem Anwenderhandbuch für ChondroCelect zu entnehmen.

Anweisungen zur Vorbereitung und Handhabung von ChondroCelect siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Rinderserum.

ChondroCelect darf nicht bei fortgeschrittener Osteoarthritis des Knies angewendet werden. Patienten mit nicht vollständig geschlossener epiphysärer Wachstumsfuge des Femur.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

ChondroCelect ist ein autologes Produkt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden.

Bei Patienten mit akuten oder kürzlich aufgetretenen Knochen- oder Gelenkinfektionen sollte mit der Behandlung vorübergehend gewartet werden, bis eine Wiederherstellung nachgewiesen ist.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Komplikationsfaktoren sind begleitende Knieprobleme wie beginnende Osteoarthritis, Osteochondritis dissecans (OCD), Instabilität des Knies, Knorpelläsionen an anderen Stellen wie der Femurkondyle, Läsionen von Kniebändern oder des Meniskus, Varus- oder Valgusfehlstellung

(anomale Gewichtsverteilung im Knie) und entzündliche Gelenkerkrankungen. In der zulassungsentscheidenden Studie mit ChondroCelect waren Patienten mit diesen Begleitkrankheiten des Knies von der Behandlung ausgeschlossen. Begleitende Knieprobleme sollten nach Möglichkeit vor und spätestens zum Zeitpunkt der Implantation von ChondroCelect behoben werden. In der zulassungsentscheidenden Studie wurde kein Einfluss des Body Mass Index (BMI) auf das Behandlungsergebnis festgestellt, aus bibliografischen Daten geht jedoch hervor, dass ein BMI über 30 den Erfolg des Eingriffs ungünstig beeinflussen kann.

Rehabilitation

Der Patient sollte sich nach der Implantation einer geeigneten Rehabilitation unterziehen, und die Wiederaufnahme körperlicher Aktivität sollte nach ärztlicher Empfehlung erfolgen. Je nach Position und Größe der Läsion und dem Profil des Patienten wurden geeignete Rehabilitationsanweisungen aufgestellt. Zu frühe und intensive Aktivität kann das Einheilen des Implantats und die Nachhaltigkeit des klinischen Nutzens von ChondroCelect beeinträchtigen. Das behandelte Knie muss daher entsprechend den Empfehlungen, wie sie in dem jeweils angemessenen Rehabilitationsplan aufgeführt sind, geschützt werden, um eine frühzeitige Schädigung zu vermeiden, die zu Implantatversagen führen könnte.

Einzelheiten und Informationen über den geeigneten Rehabilitationsplan sind dem Anwenderhandbuch für ChondroCelect zu entnehmen.

Fälle, in denen ChondroCelect nicht angewendet werden kann

Bisweilen kommt es vor, dass die Spenderchondrozyten des Patienten nicht expandiert werden können oder dass aufgrund minderer Biopsiequalität, bestimmten Patientenmerkmalen oder Herstellungsausfällen die Freigabekriterien nicht erfüllt sind. Es kann daher vorkommen, dass ChondroCelect nicht ausgeliefert werden kann. Der Chirurg wird so frühzeitig wie möglich während des Prozesses informiert und sollte dann für den betroffenen Patienten eine Alternativbehandlung wählen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei ACI-Verfahren werden zur Abdichtung der äußeren Ränder und zur Verbesserung der Wasserfestigkeit des Kompartiments der zur Abdeckung des Defekts verwendeten biologischen Membran routinemäßig Fibrinkleber verwendet. Die Verwendung von Fibrinkleber in der Knorpeldefektzone wird nicht empfohlen, da dies zu einem signifikant schlechteren Ergebnis führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Was die quantitative und qualitative Zusammensetzung angeht, können erhebliche Unterschiede zwischen Fibrinabdichtungsprodukten bestehen. Mit einem handelsüblichen Fibrinkleber, der Aprotinin (einen bovinen Fibrinolyseinhibitor) enthielt, wurden *In-vitro*-Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Diese Studien haben gezeigt, dass diese Art von Fibrinkleber gefahrlos zusammen mit ChondroCelect verwendet werden kann. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit einem anderen Fibrinklebertyp durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung eines anderen Typs von Fibrinkleber mit einem synthetischen Fibrinolyseinhibitor (Tranexamsäure) in der zulassungsentscheidenden klinischen Studie ergab jedoch keine Sicherheitssignale.

Arzneimittel zur Schmerzbehandlung sind nach den Empfehlungen des verantwortlichen Chirurgen anzuwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung während der Schwangerschaft liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Konventionelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität müssen aufgrund der Art und beabsichtigten klinischen Anwendung des autologen Zelltherapieproduktes als unerheblich betrachtet werden.

Da ChondroCelect zur Revision eines Knorpeldefektes des Knies angewendet und im Rahmen des ACI-Verfahrens am offenen Knie implantiert wird, wird es während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Anwendung von ChondroCelect während der Stillzeit vor. Aufgrund der lokalen Anwendung von ChondroCelect sind keine unerwünschten Wirkungen für das gestillte Kind zu erwarten. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen der Therapie für die Frau als auch das potenzielle Risiko für das Kind zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über mögliche Wirkungen einer Behandlung mit ChondroCelect auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da es sich bei dem Basisverfahren um einen chirurgischen Eingriff handelt, hat die Implantation von ChondroCelect maßgeblichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Rehabilitation im Anschluss an die Behandlung mit ChondroCelect sollten die Patienten ihren behandelnden Arzt befragen und dessen Ratschläge strikt einhalten. Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können während des Rehabilitationszeitraums eingeschränkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer randomisierten kontrollierten Studie bei der Zielpopulation wurden 51 Patienten mit ChondroCelect behandelt. Bei diesen Patienten wurde das Implantat mit einem Periostlappen fixiert. Im Rahmen der postoperativen Nachbeobachtung über 36 Monate traten bei 78,4 % der Patienten Nebenwirkungen auf.

In Zusammenhang mit ChondroCelect:

- Arthralgie
- Knorpelhypertrophie
- Gelenkkrepitation
- Gelenkerguss
- Behandlungsversagen
- Delamination

Die angeführten Nebenwirkungen sind die, die am häufigsten auftraten, wobei Behandlungsversagen und Delamination die schwerwiegendsten waren.

In Zusammenhang mit der Knieoperation

- (postoperative) Gelenkschwellung
- Arthralgie
- Pyrexie
- Arthrofibrose
- Eingeschränkte Bewegungsfähigkeit des Knies

In Anbetracht der offenen Knieoperation handelte es sich bei den meisten der angegebenen Nebenwirkungen um erwartete Nebenwirkungen. Diese waren im Allgemeinen leichter Natur und klangen in den Wochen nach dem Eingriff ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Auflistung erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit des Auftretens. Die Häufigkeit wird nach folgendem Übereinkommen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Gefaesserkrankungen		Tiefe Venenthrombose, Hämatome, superfizielle Phlebitis	Fettembolie, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Apnoe	Lungenembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Unwirksames therapeutisches Produkt, Gangstörung, beeinträchtigter Heilungsprozess, Überempfindlichkeit der Implantatstelle, peripheres Ödem, Pyrexie	Atrophie, Beschwerden, granulomatöse Läsion
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Implantatkomplikation, Implantatdelamination, Knorpelverletzung, Verletzung, Gelenkverletzung, Reaktionen an der Stelle des Eingriffs	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Knorpelhypertrophie, Gelenkknorpelknorpel, Gelenkschwellung	Arthrofibrose, verminderter Bewegungsumfang des Gelenks, Gelenkeffusion, Gelenksperre, Arthritis, Arthropathie, Knochenzyste, Knochenanschwellung, Bursitis, Chondropathie, Exostose, Hämarthrose, Gelenkinstabilität, Gelenksteife, Gelenkmaus, verringerte Mobilität, Muskelatrophie,	Chondromalazie, Gonarthrose

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100
		Osteoarthritis, Synovialzyste, Synovitis, Sehnenerkrankung, Tendonitis	
Erkrankungen des Nervensystems		Autonome Neuropathie, komplexes regionales Schmerzsyndrom, Gliedmaßenschmerzen, periphere Neuropathie, Synkope, Trendelenburg-Symptom	Hyperästhesie, Migräne, Fotophobie, transiente ischämische Attacke
Untersuchungen		Athroskopie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Wundinfektion, Erysipel, Erythem, hypertrophe Narbe, postoperative Wundkomplikation, Pruritus, Narbenschmerz, Wunddehiszenz, Wundsekret	Juckende Narbe
Psychiatrische Erkrankungen			Angststörung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arthrofibrose

Bei den Patienten, die am Compassionate-Use-Programm teilnahmen, wurde bei der Teilgruppe der Patienten mit Patellaläsion eine höhere Inzidenz von Arthrofibrose und verringertem Bewegungsumfang des Gelenks festgestellt (8,2 % bzw. 13,1 %) als bei Patienten ohne Patellaläsion (0,6 % bzw. 2,6 %).

Knorpelhypertrophie

Bei den meisten der 370 am Compassionate-Use-Programm teilnehmenden Patienten wurde zur Abdichtung des Defekts eine Kollagenmembran anstelle eines Periostlappens verwendet. Der aktuellen Fachliteratur zufolge lässt sich die Inzidenz einer Knorpelhypertrophie verringern, indem zur Abdeckung der Läsionsstelle eine Kollagenmembran anstelle eines Periostlappens verwendet wird (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Wenn nach der Anwendung von ChondroCelect eine Kollagenmembran zur Abdichtung der Läsionsstelle verwendet wurde, betrug die Knorpelhypertrophie-Inzidenz 1,8 % gegenüber 25 % in der randomisierten kontrollierten Studie.

Synovitis und *subchondrale Knochenverletzungen* wurden in Tiermodellen beobachtet und stellen ein mögliches Risiko bei der Anwendung von ChondroCelect dar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Medikamente für Erkrankungen des Stützapparates, ATC-Code: M09AX02

Es wurden keine konventionellen pharmakodynamischen Studien zu ChondroCelect durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von ChondroCelect wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Prüfung (TIG/ACT/01/2000) und in den ersten beiden Jahren ihrer über 4 Jahre laufenden Verlängerungsstudie (TIG/ACT/01/2000EXT) untersucht. ChondroCelect wurde mit dem Mikrofrakturverfahren bei der Revision symptomatischer einzelner Knorpelläsionen der Femurkondyle des Knies verglichen. 51 Patienten wurden mit ChondroCelect und 61 Patienten mit dem Mikrofrakturverfahren behandelt. Entsprechend den Einschlusskriterien waren die Patienten zwischen 18 und 50 Jahre alt und hatten eine einzelne symptomatische Knorpelläsion der Fläche 1 bis 5 cm² an der Femurkondyle. Die Patienten waren entweder nicht vorbehandelt oder hatten sich bereits einer Arthroskopie oder einem anderen chirurgischen Revisionsverfahren unterzogen. Patienten mit einer Läsion des patellofemorale Knorpels, OCD, einer Läsionstiefe >0,5 cm, einem Meniskusimplantat, einer Mosaikplastik und Mikrofaktor innerhalb der zurückliegenden 12 Monate waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Die Patienten mussten sich bereit erklären, sich einem strengen Rehabilitationsprotokoll zu unterziehen und an einem Nachuntersuchungsprogramm teilzunehmen.

Der mittlere Zeitraum seit Beginn der Knieverletzung war in der ChondroCelect-Gruppe etwas länger als in der Mikrofrakturgruppe (2,0 Jahre gegenüber 1,6 Jahre). Im Vergleich zu den Patienten in der Mikrofrakturgruppe hatten sich in der ChondroCelect-Behandlungsgruppe mehr Patienten zuvor einer Knieoperation unterzogen (77 % gegenüber 88 %). In der ChondroCelect-Gruppe hatten 77 % der Patienten einen medialen und 23 % einen lateralen Kondylendefekt.

Die histologische Untersuchung der Revisionsbiopsie nach 12 Monaten zeigte im ChondroCelect-Arm im Vergleich zum Mikrofrakturarm eine überlegene strukturelle Revision. Gemäß dem KOOS-Index (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), dem Indikator für das klinische Behandlungsergebnis, zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung während eines Zeitraums von bis zu 36 Monaten in beiden Behandlungsarmen. Der geschätzte Nutzen war größer in der ChondroCelect-Gruppe, die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant. Zu diesem Zeitpunkt wurden 41 Patienten aus dem ChondroCelect-Arm und 49 Patienten aus dem Mikrofraktur-Arm untersucht. Patienten, bei denen das Einsetzen der Symptome weniger als 3 Jahre zurücklag (n=27 im ChondroCelect-Arm und n=32 im Mikrofraktur-Arm), profitierten von der ChondroCelect-Behandlung am meisten. Bei den Patienten, bei denen das Einsetzen der Symptome länger zurücklag, ergaben sich keine offensichtlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei 2 von 51 Patienten, die mit ChondroCelect behandelt worden waren, war innerhalb von 36 Monaten nach der Implantation ein erneuter chirurgischer Eingriff an der behandelten Läsion wegen Implantatdelamination oder Periostlockerung erforderlich. Dagegen mussten sich in der Mikrofrakturgruppe 7 von 61 Patienten mit generell unzureichender oder inadäquater Knorpelrevision einem Wiederholungseingriff unterziehen.

Nach der 5-jährigen Nachbeobachtungsdauer wurden 37 Patienten im ChondroCelect-Arm und 40 im Mikrofraktur-Arm untersucht. Insgesamt hielt der klinisch relevante Nutzen der Implantation von

ChondroCelect, der nach 36 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet wurde, bis zu 60 Monate nach der Behandlung an. Zu diesem Zeitpunkt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im klinischen Nutzen zwischen ChondroCelect und dem Mikrofrakturverfahren festgestellt werden. In der Untergruppe der Patienten mit kurz zurückliegendem Symptombeginn (< 3 Jahre) war der klinische Nutzen von ChondroCelect gegenüber dem Mikrofrakturverfahren signifikant größer und bestätigte die Ergebnisse 36 Monate nach der Behandlung. Bei Patienten mit länger zurückliegendem Beginn der Symptome schnitten beide Behandlungen gleich ab. Bei sieben Patienten, die mit ChondroCelect behandelt worden waren, war ein erneuter chirurgischer Eingriff erforderlich, verglichen mit 10 Patienten in der Mikrofraktur-Gruppe. Ein Therapieversagen war in der ChondroCelect-Gruppe im Allgemeinen auf eine Delamination des Implantates zurückzuführen.

Patienten mit Läsionen über 5 cm² wurden nur im Rahmen des Compassionate-Use-Programms behandelt. Die bei diesen Patienten erhobenen Sicherheitsdaten signalisieren kein besonderes Sicherheitsrisiko. Es ist geplant, zu einem späteren Zeitpunkt weitere klinische Daten bei Patienten mit größeren Läsionen zu erheben.

Im Rahmen des Compassionate-Use-Programms wurden 16 Patienten unter 18 Jahren mit ChondroCelect behandelt. Bei diesen Patienten waren keine bestimmten Sicherheitssignale festzustellen. Falls ausgehend von der Nutzen-Risiko-Abschätzung des verantwortlichen Chirurgen eine Behandlung von Patienten unter 18 Jahren in Betracht gezogen wird, sollte insbesondere auf Vorhandensein eines vollständigen Fugenschlusses geachtet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Produkt wird lokal implantiert.

Art und vorgesehene klinische Anwendung von ChondroCelect sind dergestalt, dass konventionelle Studien zu Pharmakokinetik, Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung nicht erforderlich sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten auf der Grundlage der Implantation expandierter Knorpelzellen bei Ziegen und Mäusen ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien an Ziegen wurden bei den meisten Tieren einschließlich der Kontrollen 10 Wochen nach der Operation leichte Anzeichen einer Synovitis festgestellt. Die Entzündung klang mit der Zeit ab und die Parameter kehrten zu den Ausgangswerten zurück, wobei bei einigen Tieren lediglich sehr leichte und lokale Anzeichen einer Synovitis zurückblieben. Wenngleich davon ausgegangen wird, dass diese Reaktionen überwiegend in Zusammenhang mit der Operation standen, ist ein möglicher Einfluss der expandierten Chondrozyten nicht gänzlich auszuschließen.

In einer Studie bei Schafen wurde bei der Mehrzahl der Tiere eine Penetration der transplantierten Zellen in den subchondralen Knochen festgestellt. Bei zwei dieser Fälle war eine komplette Penetration des darunter liegenden Knochenmarks festzustellen. Dieser Befund könnte in Zusammenhang damit stehen, dass bei diesen Modellen unter Entlastungsbedingungen keine progressive Belastung nach der Operation durchgeführt werden konnte, sodass von dem Befund nicht gänzlich auf die Gegebenheiten beim Menschen geschlossen werden kann.

Eine technische Variante des ACI-Verfahrens ist die Zellaussaat, bei der die Zellen vor der Implantation auf eine Kollagenmembran ausgesät werden. Eine präklinische Studie im orthotopen Ziegenmodell zeigte, dass diese Technik vergleichbare Ergebnisse wie die Brittberg-Technik lieferte, vorausgesetzt, dass eine gute Fixierung durch Annähen der Ränder der Kollagenmembran erfolgt. Die Verwendung von Fibrinkleber in der Defektzone anstelle des Annähens des Implantates führte zu einem schlechten Gesamtergebnis, was darauf hindeutet, dass ein direkter Kontakt der implantierten Zellen mit der Defektzone erforderlich ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (mit Aminosäuren, Vitaminen, Salzen und Kohlenhydraten).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 15°C – 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Produkt-Durchstechflasche(n) in dem Falcon-Röhrchen in dem Außenbehältnis mit Kunststoffschraubdeckel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und bakterieller/fungaler Kontamination zu schützen.

Nicht bestrahlen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

ChondroCelect wird in Durchstechflaschen aus Glas, Typ 1 bis 3, zu 1 ml geliefert, die jeweils eine individuelle Behandlungsdosis (Falcon-Röhrchen) enthalten. Jede Durchstechflasche enthält 0,4 ml autologe menschliche Knorpelzellensuspension und ist mit einem Chlorbutyl-Stopfen und einem Aluminiumsiegel verschlossen.

Die Durchstechflaschen befinden sich in einem Falcon-Röhrchen mit Kunststoffschraubdeckel.

Das Falcon-Röhrchen befindet sich zusammen mit chirurgischem Zubehör (eine sterile 1-ml-Spritze, ein intravenöser Katheter der Größe 18 G und zwei Fäden Vicryl 6.0) in einem Behältnis mit Kunststoffschraubdeckel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ChondroCelect ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Vor der Implantation ist zu überprüfen, ob der Name des Patienten mit den Angaben zum Patienten/Spender auf den Versandunterlagen und der Produkt-Durchstechflasche identisch ist.

Vor der Anwendung sind die Zellen in ChondroCelect durch vorsichtiges Antippen der Durchstechflasche zu resuspendieren.

ChondroCelect darf nicht sterilisiert werden. Wenn die Durchstechflasche mit ChondroCelect beschädigt ist oder ihre Sterilität beeinträchtigt wurde, darf das Produkt nicht verwendet werden und muss an TiGenix zurückgesendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2
3001 LEUVEN

Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/563/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5 Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22 August 2014

10. STAND DER INFORMATION

<{MM.JJJ}>

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V.
Urmonderbaan 20B
6167 RD Geleen
Niederlande

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2
B-3001 LEUVEN
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass das Arzneimittel nur an Gesundheitseinrichtungen abgegeben wird, welche die im Risikomanagementplan beschriebenen Kriterien erfüllen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Pharmakovigilanz-System**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können.

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass vor dem Vertrieb des Produkts an eine bestimmte Gesundheitseinrichtung sämtliche Chirurgen und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die an der Handhabung und Anwendung von ChondroCelect beteiligt sind, sowie jene, die in der Gesundheitseinrichtung an den Nachuntersuchungen der mit ChondroCelect behandelten Patienten beteiligt sind, gemäß dem im Risikomanagementplan beschriebenen Schulungsprogramm geschult werden.

Im Schulungsprogramm für Angehörige der Gesundheitsberufe ist Folgendes enthalten:

- Schulungsmaterial für Chirurgen;
- Schulungsmaterial für andere Angehörige der Gesundheitsberufe;
- Einverständniserklärung („informed consent“) der Patienten, die vor der Behandlung mit ChondroCelect zu unterschreiben ist.

Das Schulungsmaterial für Chirurgen muss folgende Hauptinformationen und -komponenten enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;
- Biopsieverfahren;
- chirurgische Checkliste; diese ist im Operationssaal unmittelbar vor dem ersten Einschnitt auszufüllen und dient der Bestätigung des richtigen Patienten, des richtigen Produkts, der richtigen Implantationsstelle sowie der Art der biologischen Membran und des Fibrinklebers, die im Verfahren zu verwenden sind;
- Implantationsverfahren durch Kniegelenksarthrotomie;
- Nachuntersuchungsprotokoll.

Das Schulungsmaterial für andere Angehörige der Gesundheitsberufe muss folgende Hauptinformationen und -komponenten enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;
- Notwendigkeit des Screenings von Spendern unter Verwendung eines Patientenfragebogens und von Labortests für Hepatitis C, Hepatitis B, HIV und Syphilis;
- Handhabung der Biopsie;
- Handhabung von ChondroCelect und dessen Vorbereitung für die Implantation;
- Zeitplan der Nachuntersuchungen der Patienten;
- empfohlene Physiotherapie.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Behältnis mit weißem Schraubdeckel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ChondroCelect Implantationssuspension, 10.000 Zellen/Mikroliter

Charakterisierte vitale *ex vivo* expandierte autologe Knorpelzellen, die bestimmte Markerproteine exprimieren.

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 4 Millionen autologe menschliche Knorpelzellen in 0,4 ml, was einer Konzentration von 10.000 Zellen/Mikroliter entspricht.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Implantationssuspension.

1 Falcon-Röhrchen mit 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen (x 0,4 ml)

Den Durchstechflaschen liegt chirurgisches Zubehör bei (eine sterile 1-ml-Spritze, ein intravenöser Katheter der Größe 18 G und zwei Fäden des Nahtmaterials Vicryl 6.0).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Implantation.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

EXP {TT Monat JJJJ} um {Stunden} MEZ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei 15°C – 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Produkt-Durchstechflasche(n) in dem Falcon-Röhrchen in dem Außenbehältnis mit Kunststoffschraubdeckel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und bakterieller/fungaler Kontamination zu schützen.

Keiner radioaktiven Strahlung (Röntgenstrahlen) aussetzen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

In Übereinstimmung mit den lokalen Bestimmungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TiGenix N.V., Romeinse straat 12/2, 3001 Leuven, Belgien

Tel: +32-(0)16 39 60 60

Fax: +32-(0)16 39 60 70

info@tigenix.com

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/563/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Lot {Lot-Nummer}

Patientennummer (Pt. Nr.) {Patientennummer}

Patienteninitialen (Pt. Initialen) {Patienteninitialen}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN ZWISCHENBEHÄLTNISSEN

Falcon-Röhrchen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ChondroCelect Implantationssuspension, 10.000 Zellen/Mikroliter

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP {TT Monat JJJJ} um {Stunden} MEZ

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Lot {Lot-Nummer}
Pt. Nr. {Patientennummer}
Pt. Initialen {Patienteninitialen}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1, 2 oder 3 Durchstechflaschen x 0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ChondroCelect

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP {TT Monat JJJJ} um {Stunden} MEZ

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Lot {Lot-Nummer}
Pt. Nr. {Patientennummer}
Pt. Initialen {Patienteninitialen}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ChondroCelect Implantationssuspension, 10.000 Zellen/Mikroliter

Charakterisierte vitale *ex vivo* expandierte autologe Knorpelzellen, die bestimmte Markerproteine exprimieren

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Chirurgen oder Physiotherapeuten.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Chirurgen oder Physiotherapeuten. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ChondroCelect und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ChondroCelect beachten?
3. Wie ist ChondroCelect anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ChondroCelect aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ChondroCelect und wofür wird es angewendet?

ChondroCelect besteht aus autologen kultivierten Knorpelzellen. Das Produkt wird aus einer kleinen Knorpelzelle (einer Biopsie) hergestellt, die Ihrem Knie entnommen wird,

- **Autolog** bedeutet, dass zur Herstellung von ChondroCelect *Ihre eigenen Zellen* verwendet werden.
- **Knorpel** ist ein Gewebe, das in jedem Gelenk vorhanden ist. Es schützt die Enden Ihrer Knochen und ermöglicht Ihren Gelenken eine reibungslose Funktion.

ChondroCelect wird zur Behebung einzelner symptomatischer Knorpeldefekte in der Femurkondyle des Knies bei Erwachsenen angewendet. Ein Defekt kann durch ein akutes Trauma wie beispielsweise einen Sturz verursacht werden. Eine andere Ursache kann ein wiederholtes Trauma als Folge von Übergewicht oder aufgrund falscher Gewichtsbelastung durch eine Fehlbildung des Knies sein.

- Die **Femurkondyle** ist das Ende des Oberschenkelknochens, der einen Teil Ihres Knies bildet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ChondroCelect beachten?

ChondroCelect darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder Rinderserum sind
- wenn Sie an fortgeschrittener Osteoarthritis (degenerativer Gelenkkrankheit) im Knie leiden.
- wenn eine Wachstumsfuge Ihres Knies noch nicht vollständig geschlossen ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Chirurgen oder Physiotherapeuten, bevor Sie ChondroCelect anwenden.

- Bei Patienten mit akuten oder kürzlich aufgetretenen Knochen- oder Gelenkinfektionen sollte mit der Behandlung vorübergehend gewartet werden, bis eine Wiederherstellung nachgewiesen ist.
- Die Anwendung von ChondroCelect wird im Allgemeinen nicht empfohlen, wenn Sie übergewichtig sind (d. h. einen Body Mass Index über 30 haben), da das Behandlungsergebnis dadurch beeinträchtigt werden könnte. Ihr Chirurg kann Ihnen dazu weitere Informationen geben.
- ChondroCelect wird nicht für die Revision von Knorpeldefekten an anderen Stellen als der Femurkondyle empfohlen.
- ChondroCelect sollte in ein ansonsten gesundes Knie implantiert werden. Das bedeutet, dass andere Knieprobleme wie beispielsweise Läsionen des Bänderapparats des Knies oder des Meniskus vor oder während der Implantation von ChondroCelect zu beheben sind.
- Sie sollten hinsichtlich der Wiederaufnahme von Bewegungsaktivitäten den von Ihrem Physiotherapeuten empfohlenen Rehabilitationsplan befolgen. Zu frühe und intensive Aktivität kann das Implantat und die Nachhaltigkeit des klinischen Nutzens von ChondroCelect beeinträchtigen.

Sonstige Fälle, in denen ChondroCelect nicht implantiert werden darf

Auch wenn der Chirurg bereits eine zur Herstellung des Produktes benötigte kleine Probe mit Knorpelzellen (eine Biopsie) entnommen hat, ist es möglich, dass Sie nicht für eine Behandlung mit ChondroCelect infrage kommen. Dies ist dann der Fall, wenn die Biopsie von nicht ausreichender Qualität für die Herstellung von ChondroCelect ist, oder es kann gelegentlich vorkommen, dass die Zellen im Labor nicht weitergezüchtet werden können oder die Zellen nach der Expansion nicht alle Qualitätskriterien erfüllen. Ihr Chirurg wird über derartige Sachverhalte informiert und muss dann gegebenenfalls für Sie eine Alternativbehandlung wählen.

Kinder und Jugendliche

ChondroCelect wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen.

Anwendung von ChondroCelect zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Physiotherapeuten, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Die sichere Anwendung von ChondroCelect mit anderen Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Fragen Sie Ihren Arzt, welche Schmerzmedikamente Sie risikofrei anwenden können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die sichere Anwendung von ChondroCelect während der Schwangerschaft oder Stillzeit ist nicht nachgewiesen.

ChondroCelect wird nicht für schwangere und stillende Frauen empfohlen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger sein zu können.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Das chirurgische Verfahren hat erheblichen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Rehabilitationsphase könnten Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Bitte befolgen Sie in dieser Zeit strikt die Ratschläge Ihres Arztes, Chirurgen oder Physiotherapeuten.

3. Wie ist ChondroCelect anzuwenden?

ChondroCelect darf nur von einem orthopädischen Chirurgen in einem Krankenhaus verschrieben und implantiert werden.

Behandlung mit ChondroCelect: Ein zweistufiges Verfahren

Visite 1: Evaluierung des Knorpeldefekts und Biopsie

Bei der ersten Visite untersucht der Chirurg Ihren Knorpeldefekt im Rahmen einer Operation, die als Arthroskopie bezeichnet wird. Bei einer Arthroskopie wird ein schmales Teleskop (Arthroskop) durch einen sehr kleinen Einschnitt in die Haut eingeführt, um das Innere des Knies untersuchen zu können. Wenn der Chirurg entscheidet, dass die Behandlung mit ChondroCelect für Sie geeignet ist, entnimmt er Ihrem Knie eine kleine Knorpelzellenprobe (eine Biopsie). Diese Knorpelprobe wird zur Herstellung von ChondroCelect verwendet.

Auswahl und Anzucht der Zellen zur Herstellung von ChondroCelect nehmen mindestens vier Wochen in Anspruch.

Visite 2: Implantation von ChondroCelect

Die Knorpelzellen werden im Rahmen einer Operation am offenen Knie in den Knorpeldefekt implantiert. Dieses Verfahren wird als „autologe Chondrozytenimplantation“ (ACI) bezeichnet. Sie dient dazu, den Defekt im Lauf der Zeit mit gesundem und funktionierendem Knorpel zu beheben. Damit die Knorpelzellen an Ort und Stelle bleiben, wird über den Defekt eine biologische Membran genäht.

Rehabilitation

Nach der Operation müssen Sie sich etwa ein Jahr lang einem Rehabilitationsprogramm unterziehen, damit Ihr Knie gut ausheilen kann. Von Ihrem Arzt oder Physiotherapeuten erfahren Sie weitere Einzelheiten zu Ihrer Rehabilitation.

Es ist sehr wichtig, die Empfehlungen Ihres Arztes und/oder Physiotherapeuten aufmerksam zu befolgen. Wenn Sie den Rehabilitationsplan nicht einhalten, könnte sich das Risiko eines Behandlungsversagens erhöhen.

Sie sollten beim Beugen und Belasten Ihres behandelten Knies sehr vorsichtig sein. Während der Rehabilitationsphase wird der Grad der Gewichtsbelastung je nach Ihrem Körpergewicht und der Größe des Knorpeldefekts allmählich erhöht. Zum Schutz Ihres Knies müssen Sie eine Orthese tragen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Physiotherapeuten, wenn Sie weitere Fragen über die Behandlung mit ChondroCelect haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen der Implantation von ChondroCelect hängen mit der Operation am offenen Knie zusammen. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen recht leicht und klingen in den Wochen nach dem Eingriff ab.

An Symptomen wie Schmerz, Schnappen, Reiben, Gelenksperre, Schwellung, Beugungsbeschränkung und Steifheit im Knie können Sie die meisten der gelenkbezogenen Nebenwirkungen erkennen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome feststellen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (betreffen mehr als 1 von 10 Anwendern) sind: Gelenkschmerz (Arthralgie), übermäßiges Wachstum von Knorpelzellen (Knorpelhypertrophie), Knack- oder Klickgefühl beim Beugen des Knies (Gelenkkrepitation) und Gelenkschwellung.

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 von 100 Anwendern) sind: Bewegungseinschränkung des Knies (Arthrofibrose, verringerter Bewegungsumfang, verringerte Mobilität), übermäßiges Vorhandensein von Gelenkflüssigkeit im Gelenk (Gelenkeffusion), Gelenksperre, Gelenkentzündung (Arthritis, Bursitis, Synovitis), mit Flüssigkeit gefüllter Hohlraum im Knie (Knochenzyste, Synovialzyste), Knochenschwellung, Knorpelerkrankung (Chondropathie), gutartiges Knochenwachstum (Exostose), Blut im Gelenk (Hämarthrose), Gelenkinstabilität, Gelenksteife,

Gelenkmaus, Muskelschwächung (Muskelatrophie, Trendelenburg-Zeichen), degenerative Gelenkerkrankung (Osteoarthritis), Sehnenerkrankung, Sehnenentzündung (Tendonitis), beeinträchtigte Wundheilung, Behandlungsversagen, Gangstörungen, Überempfindlichkeit an der Implantatstelle, peripheres Ödem, Fieber (Pyrexie), postoperative Wundkomplikation (Reaktion an der Wundstelle), Wundinfektion (einschließlich Erysipel), Rötung, übermäßiges Narbenwachstum, Jucken, Narbenschmerzen, Auflösung der Wunde, Wundsekret, Lockerung des Implantats oder der Membran (Implantatkomplikation, Implantatdelamination), Verletzung (Knorpelverletzung, Gelenkverletzung), Blutgerinnsel in der tiefen Beinvene (tiefe Venenthrombose), großer Bluterguss (Hämatom), oberflächliche Venenentzündung (Phlebitis), Übelkeit, Schmerzen oder Nervenstörung (Schmerzen in den Gliedmaßen, peripher Neuropathie, komplexes regionales Schmerzsyndrom, autonome Neuropathie), Synkope, Apnoe, Arthroskopie.

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 von 1.000 Anwendern sind: Angststörung, Überempfindlichkeit von Haut und Augen), Migräne, Miniinfarkt (transiente ischämische Attacke), Eintritt von Fett in den Blutkreislauf (Fettembolie), Venenblockade und -entzündung (Thrombophlebitis), Verstopfung einer Lungenarterie (Lungenembolie), juckende Narbe, Schmerzen an der Knievorderseite (Chondromalazie), Gewebeabbau im Knie (Gonarthrose, Atrophie), Beschwerden, chronische Entzündung (granulomatöse Läsion).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Physiotherapeuten. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ChondroCelect aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis nach „EXP.“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Bei 15°C – 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Bewahren Sie die Produkt-Durchstechflasche(n) in dem Falcon-Röhrchen in dem Außenbehältnis mit Kunststoffschraubdeckel auf, um den Inhalt vor Licht und Verunreinigung mit Bakterien/Pilzen zu schützen.

Nicht bestrahlen.

Da dieses Produkt bei Ihrer Knieoperation angewendet wird, ist das Krankenhauspersonal für die sachgemäße Lagerung des Produktes vor und während seiner Anwendung sowie für die sachgemäße Entsorgung verantwortlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ChondroCelect enthält

- Der Wirkstoff von ChondroCelect besteht aus einer Behandlungsdosis vitaler autologer menschlicher Knorpelzellen in Durchstechflaschen, die jeweils 4 Millionen Zellen in 0,4 ml enthalten, was einer Konzentration von 10.000 Zellen pro Mikroliter entspricht.
- Der sonstige Bestandteil ist steriles gepuffertes Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), eine Flüssigkeit, die Aminosäuren, Vitamine, Salze und Kohlenhydrate enthält, um die Zellen in der Durchstechflasche aufzubewahren.

Wie ChondroCelect aussieht und Inhalt der Packung

ChondroCelect ist eine Zellsuspension (eine Flüssigkeit) zur Implantation. Die Zellen werden in einer kleinen sterilen Durchstechflasche am Leben gehalten. Das Produkt ist in mehrere Lagen Verpackungsmaterial verpackt, die bei Lagerung bei Raumtemperatur 48 Stunden lang Sterilität und stabile Temperaturbedingungen gewährleisten.

Jede Packung enthält eine einzelne Behandlungsdosis aus 1 bis 3 Durchstechflaschen, je nach der zur Behandlung der jeweiligen Läsionsgröße erforderlichen Anzahl an Zellen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgien

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Hersteller:

PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V., Urmonderbaan 20B, 6167 RD Geleen, Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJ}>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anhang IV
Gründe für eine zusätzliche Erneuerung der Marktzulassung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gründe für eine zusätzliche Erneuerung der Marktzulassung

Auf der Grundlage der Daten, die seit Ausgabe der ersten Marktzulassung vorgelegt wurden, ist der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Ansicht, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz von ChondroCelect weiterhin positiv ausfällt, das Sicherheitsprofil jedoch aus folgenden Gründen sehr gut beobachtet werden muss:

Nur 907 Patienten kamen bisher in Kontakt mit dem Wirkstoff, darunter Patienten, die im Rahmen der zur Marktzulassung von ChondroCelect durchgeführten klinischen Studien mit ChondroCelect behandelt wurden. Die Erfahrungen mit dem Arzneimittel nach der Marktzulassung sind hinsichtlich der Patientenzahl, d. h. 444 Patienten, und der Zeit der Nachbeobachtung, immer noch sehr beschränkt, was nicht den Grundstein für eine Erneuerung mit unbegrenzter Gültigkeit legt.

Der CHMP entschied, dass der Inhaber für das Inverkehrbringen weiterhin jährliche Sicherheitsberichte (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) einreichen muss.

Daher beschloss der CHMP auf der Basis des ChondroCelect-Sicherheitsprofils, dass die Einreichung jährlicher PSURs fordert, dass der Inhaber für das Inverkehrbringen in fünf Jahren einen zusätzlichen Antrag für eine Erneuerung der Marktzulassung einzureichen hat.

Arzneimittel nicht länger zugelassen