

<b>FACHINFORMATION</b> ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
--

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

- a) NOVOCART® 3D  
Trägergekoppeltes autologes Chondrozytentransplantatprodukt, humaner Ursprung.
- b) Stoffgruppe: Arzneimittel für neuartige Therapien (Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt), autolog.

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****2.1. Allgemeine Beschreibung**

Autologe, *in vitro* expandierte, charakterisierte und vitale humane Chondrozyten (Knorpelzellen), die auf eine kollagenbasierte biphasische Matrix bovinen Ursprungs aufgebracht werden.

**2.2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Ca. 11 cm<sup>2</sup> Kollagenmatrix mit einer Gesamtzellzahl von 8,25 - 44 Millionen Chondrozyten (entsprechend einer Zelldichte von 0,75 - 4 Millionen/cm<sup>2</sup>).

Das Transplantatprodukt NOVOCART® 3D wird in ca. 14,8 ml farblosem Transplantationsmedium ausgeliefert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Chondrozyten-besiedelte biphasische Matrix zur chirurgischen Anwendung.

Das Transplantat besteht aus einer undurchsichtigen Membran-Schwammstruktur, die zellbesiedelt eine weiße bis weißgelbliche Färbung aufweist. Die abdeckende Membran ist glatt; der dem Boden des Defekts zuzuwendende, zellbesiedelte Schwamm der Matrix ist porös.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1. Anwendungsgebiete**

Operativ biologische Rekonstruktion vollschichtiger Gelenkknorpelschäden des Kniegelenks mittels matrix-gekoppelter Transplantation autologer Chondrozyten (MACT) mit einer Mindestdefektgröße von 2,5 cm<sup>2</sup> und einer maximalen Einzeldefektgröße von 10 cm<sup>2</sup>, die nicht überschritten werden darf. Es können maximal zwei Einzeldefekte parallel behandelt werden, diese müssen darüber hinaus voneinander unabhängig sein. Bei der Behandlung von zwei unabhängigen Einzeldefekten muss deren Fläche in der Summe mindestens 5 cm<sup>2</sup> betragen. Geeignete Defektindikationen stellen lokalisierte, klinisch symptomatische Gelenkknorpelschäden 3. und 4. Grades nach der „International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society“ (ICRS)-Klassifikation dar, die durch akute oder Wiederholungstraumata oder durch eine Osteochondrosis dissecans verursacht wurden und die nur inadäquat auf konservative Behandlungsmethoden ansprechen. Bei guter Patientencompliance können auch lokalisiert-degenerative, jedoch nicht diffus-degenerative Knorpelschäden mit NOVOCART® 3D behandelt werden. Eine vollständig erhaltene Knorpelrandleiste ist nicht erforderlich, da die zellbesiedelte biphasische Matrix von NOVOCART® 3D mit Hilfe spezieller resorbierbarer Minipins und unter Anwendung eines entsprechenden Instrumentariums transossär verankert werden kann.

Als orientierende obere Altersgrenze für die Behandlung mit NOVOCART® 3D ist das 50. Lebensjahr anzusehen.

Kinder und Jugendliche: Auf Grund des noch vorhandenen intrinsischen Regenerationspotenzials bei Kindern sollte eine MACT bis zum Abschluss des Wachstums nicht als primäres Behandlungsverfahren angewendet werden. Als radiologisches Ausschlusskriterium dient der Nachweis offener Epiphysenfugen.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

NOVOCART® 3D ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf nur von einem Arzt mit produktspezifischem Fachwissen (Teilnahme an einer Schulung zur Gewebeentnahme und Transplantation von NOVOCART® 3D) angewendet werden. Ferner sind wichtige gesetzliche Vorgaben, die Durchführung der aseptischen Entnahme von Knorpelgewebe und die aseptische Transplantation von NOVOCART® 3D in den bereitgestellten Anwenderhandbüchern zur Gewebeentnahme bzw. zum klinischen Einsatz von NOVOCART® 3D beschrieben und müssen berücksichtigt werden.

##### Dosierung

Die zellbesiedelte Matrix muss intraoperativ vom Chirurgen entsprechend der Form und der Größe des Knorpelschadens zugeschnitten werden, um zu gewährleisten, dass der Defekt vollständig abgedeckt wird. Die dabei angewendete Dosis entspricht 0,75 - 4 Millionen Chondrozyten pro cm<sup>2</sup> Matrix bzw. Defektfläche, wobei der zellbesiedelte Schwammanteil der Matrix auf die zuvor präparierte und von geschädigtem Knorpelgewebe befreite Knochenlammelle des Knorpelschadens transplantiert wird.

##### Dosierungsanpassungen:

Das Trägermaterial wird entsprechend der Defektgröße passend zugeschnitten oder ausgestanzt. Das für die Herstellung von NOVOCART® 3D erforderliche autologe Knorpelgewebe (Knorpel-Knochen-Stanzen) zur Zellanzucht wird arthroskopisch mit Hilfe einer speziellen Entnahme-Trephine (steriles Einmalinstrument) entnommen. Pro NOVOCART® 3D Einheit müssen Knorpel-Knochen-Stanzen entnommen werden. Die Anzahl der zu entnehmenden Knorpel-Knochenstanzen richtet sich nach der zu behandelnden Gesamtdefektgröße und ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

<b>Einzeldefektgröße*</b>	<b>Anzahl zu entnehmender Knorpel-Knochen-Stanzen</b>	<b>Anzahl NOVOCART® 3D</b>
≥ 2,5 cm <sup>2</sup> bis ≤ 10 cm <sup>2</sup>	3	1
<b>Summe zweier Einzeldefekte*</b>	<b>Anzahl zu entnehmender Knorpel-Knochen-Stanzen</b>	<b>Anzahl NOVOCART® 3D</b>
≥ 5 cm <sup>2</sup> bis ≤ 10 cm <sup>2</sup>	3	1
>10 cm <sup>2</sup> bis ≤ 20 cm <sup>2</sup>	6	2

\*Bitte beachten Sie die im Kapitel 4.1 Anwendungsgebiete genannten Größenbeschränkungen für die mit NOVOCART®3D behandelbaren Defekte.

##### Art der Anwendung:

Zur chirurgischen Anwendung. Für die Behandlung mit NOVOCART® 3D sind zwei operative Eingriffe notwendig.

##### 1. Eingriff: Gewebeentnahme

Während des ersten Eingriffs erfolgt mittels eines speziellen Einmalinstrumentariums (Entnahmetrephine der Firma Aesculap AG) eine arthroskopisch-unterstützte Gewebeentnahme von Knorpel-Knochen-Stanzen. Unter Sicht werden mit der Trephine außerhalb der Belastungszone des Kniegelenks (z. B. interkondyläre Notch) drei Knorpel-Knochen-Stanzen entnommen (siehe Tabelle). Das zu entnehmende Knorpelgewebe sollte kompakt und seine Oberfläche intakt und glatt sein.

Sollte im Einzelfall kein geeigneter Knorpelbereich zur Gewinnung von Knorpel-Knochen-Stanzen zur Verfügung stehen oder sollten die ersten zwei entnommenen Stanzen keine ausreichende Knorpelschicht (mindestens 2 mm) aufweisen, ist von einer geplanten Behandlung mit NOVOCART® 3D abzusehen. Die Länge der zu entnehmenden Stanzen sollte ca. 7 mm betragen. Die Entnahme kann in Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

## 2. Eingriff: Transplantation von NOVOCART® 3D

In der zweiten OP findet die Transplantation des autologen Knorpelzellprodukts statt.

Zur Transplantation wird das mitgelieferte Instrumentenset (Ringstanzen und Küretten) empfohlen. Mit den Instrumenten wird das Defektdébridement bis auf die intakte subchondrale Knochenlamelle vorgenommen. Auftretende Blutungen der Knochenplatte sind durch Epinephrin oder durch punktuell und sparsam aufgetragenen Fibrinkleber zu stillen. Mit der zur Defektpräparation verwendeten Ringstanze wird anschließend die individuelle Transplantatgröße ausgestanzt. Die Transplantatfixierung in der präparierten Defektkammer erfolgt mit Hilfe resorbierbarer Einzelknopfnähte oder Minipins. Im Falle der Behandlung eines osteochondralen Defekts, z. B. bei Osteochondrosis dissecans, ist vor der Anwendung von NOVOCART® 3D die subchondrale Knochenlamelle zu rekonstruieren.

### **Dauer der Anwendung:**

NOVOCART® 3D ist für eine einmalige Verabreichung vorgesehen.

Die einzuplanende Zeit zwischen der Gewebeentnahme und der Transplantation des Knorpelzellprodukts beträgt ca. 3-4 Wochen. Dieser Zeitraum wird für die Zellexpansion und die Herstellung von NOVOCART® 3D benötigt.

### *Postoperative Nachbehandlung und Rehabilitation:*

Die Form der postoperativen Nachbehandlung wird vor allem von der anatomischen Lage des Defekts bestimmt. Postoperativ sollte das Gelenk für 48 Stunden nicht durchbewegt werden. Anschließend kann der Patient mobilisiert werden.

Details zu notwendigen Begleit- und Nachbehandlungen entnehmen Sie bitte dem Anwenderhandbuch zum klinischen Einsatz von NOVOCART® 3D. Die Nachbehandlung richtet sich generell nach den entsprechenden Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU).

Weitere Details zur Operationstechnik und Anwendung von NOVOCART® 3D sowie zur postoperativen Nachbehandlung sind in dem bereitgestellten Anwenderhandbuch zum klinischen Einsatz von NOVOCART® 3D beschrieben.

### 4.3. Gegenanzeigen

#### *Anatomisch-orthopädische Ausschlusskriterien:*

- Osteoarthrose (radiologisches Ausschlusskriterium: Strukturveränderungen größer Grad 2 nach Kellgren und Lawrence)
- Gelenksteife
- Arthrofibrose
- Abweichung von der physiologischen Beinachse von mehr als 3° (Korrektur zeitnah zur MACT)
- Total/subtotal resezierter Meniskus (Teilresektion bis max. ein Drittel des Gesamtvolumens ist zulässig)
- Insuffiziente Bandführung (Korrektur zeitnah zur MACT)
- Patellamalalignment (Korrektur vor oder während der MACT)
- Implantierte Carbonstifte oder Schlittenprothesen
- Entzündliche Gelenkerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis)
- Knorpelschäden < 2.5 cm<sup>2</sup> Gesamtfläche (nach Defektpräparation) bei Verwendung von NOVOCART® 3D als primär rekonstruktives Behandlungsverfahren
- Knorpelschaden > 10 cm<sup>2</sup> pro behandeltem Einzeldefekt
- Korrespondierende Knorpelschäden ("kissing lesions")
- Mehr als zwei voneinander unabhängige Knorpelschäden desselben Gelenks
- Primär knorpelrekonstruktives Verfahren bei Kindern und Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen
- Diffuse Chondromalazie > Grad 1
- Funktionell relevante angeborene oder erworbene Deformationen der Patella

#### *Andere Ausschlusskriterien:*

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, wie z. B. Rindereiweiß.
- Chronische Infektionskrankheiten (nicht grundsätzlich bei Hepatitis oder HIV)
- Unbehandelte Störungen der Blutgerinnung
- Tumorkrankheiten, bestehend oder innerhalb der letzten 5 Jahre
- Lokale Strahlentherapie im Bereich des betroffenen Kniegelenks (z. B. auch Radiosynoviorthese)
- Metabolische Arthropathien (z. B. Gicht/Pseudogicht)
- Autoimmunologische Erkrankungen
- Borreliose
- Schwere neurologische oder muskuläre Erkrankungen (ALS; MS)
- Adipositas (Body-Mass-Index > 35)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Knochenerkrankungen (z. B. Morbus Paget), Kollagenosen oder andere schwerwiegende Stoffwechselerkrankungen des Bindegewebes (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Fortgeschrittene Osteoporose oder Osteopenie
- Primärer Hyperparathyreoidismus oder Hyperthyreoidismus
- Erkrankungen mit skeletären Entwicklungsstörungen, wie z. B. Stickler-Syndrom, Spina bifida, Osteogenesis imperfecta oder Kaschin-Beck-Krankheit
- Rachitis

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### *Vorsichtsmaßnahmen des anwendenden Arztes:*

NOVOCART® 3D ist ein autologes Zelltransplantat und darf ausschließlich bei dem Patienten angewendet werden, für den es hergestellt wurde. Vor der Transplantation ist daher vom behandelnden Arzt zu prüfen, ob die Angaben zur Identität des zu operierenden Patienten mit den entsprechenden Angaben zum Patienten/Spender auf den Versandunterlagen und dem Verpackungssystem von NOVOCART® 3D übereinstimmen. Dabei ist auch die Unversehrtheit des äußeren Transportgefäßes zu kontrollieren (intakte Versiegelung des Schraubdeckels durch das Etikett). Das Transplantat darf nicht gefroren sein und im Verlauf der Anwendung nicht austrocknen oder zu sehr gequetscht werden, da hierdurch die biologischen Funktionen der Chondrozyten und damit die Wirksamkeit von NOVOCART® 3D beeinträchtigt werden können.

Um unphysiologische Gelenkbelastungen zu vermeiden und um günstige Heilungsbedingungen zu schaffen, müssen bestehende Begleitpathologien, wie z. B. eine Achsfehlstellung oder auch ein Patellamalalignment, zeitnah korrigiert werden. Ferner sollte das Gelenk keine übermäßige Laxität aufweisen. Sowohl vordere als auch hintere Kreuzbänder des Kniegelenks sollten stabil sein oder es sollte eine, auch funktionell wirksame Rekonstruktion durchgeführt werden, um Scherkräfte und Drehbelastungen auf das Gelenk zu reduzieren. Lokalisiert degenerative Knorpelschäden und Defekte der Patella weisen im Durchschnitt höhere Komplikationsraten auf. Hierüber muss ein Patient ggf. aufgeklärt werden.

Folgende Voraussetzungen sollten für eine MACT mit NOVOCART® 3D gegeben sein:

- intakte korrespondierende Gelenkfläche (Schädigung bis maximal Grad II nach ICERS-Klassifikation)
- intakter Meniskus (Teilresektion bis max. ein Drittel des Gesamtvolumens)
- maximal zwei unabhängige Defekte, die nicht korrespondieren (keine "kissing lesions")
- intakte Band- und Patellaführung, physiologische oder korrigierte Beinachse
- freie Gelenkbeweglichkeit

Prophylaktisch sollte perioperativ ein antibiotischer Schutz mit hoher Wirksamkeit bei Knochen- und Weichteilinfekten verabreicht werden (siehe hierzu auch das Anwenderhandbuch zum klinischen Einsatz von NOVOCART® 3D). Für die Transplantation ist eine Miniarthrotomie unter aseptischen Bedingungen erforderlich. Je nach Gelenk und Defektlokalisierung sind die hierfür geeigneten operativen Zugänge zu verwenden. NOVOCART® 3D sollte erst kurz vor seiner Transplantationsvorbereitung aus dem geschlossenen Transportgefäß entnommen werden. Dabei ist zu beachten, dass dieses von außen nicht steril ist.

Während der Herstellung und vor der Transplantation von NOVOCART® 3D werden mehrere validierte Sterilitätskontrollen durchgeführt. Die abschließenden Ergebnisse des letzten Sterilitätstests liegen vor Versand noch nicht vor. Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt ein positiver Befund festgestellt werden, wird der behandelnde Arzt kontaktiert, um entweder die Absage der Transplantation oder einen Aktionsplan basierend auf den patientenspezifischen Umständen und der Risikobewertung zu besprechen.

##### *Postoperative Nachbehandlung und Rehabilitation:*

Es sollte eine angemessen überwachte und mehrstufige Rehabilitation durchgeführt werden, wobei deren Art und Weise in erster Linie vom betroffenen Gelenk und der anatomischen Lage des Defekts im Gelenk bestimmt ist.

Biomechanisch meist höher belastete Gelenke wie das Kniegelenk sollten dabei für mehrere Wochen entlastet werden. Außerdem können verschiedene physiotherapeutische Maßnahmen sinnvoll bzw. erforderlich sein, die vom behandelnden Arzt je nach Gelenk und Defektsituation indiziert werden können.

Auf belastende Sportarten sollte in der Regel für mindestens 12 Monate verzichtet werden. Aus Studien bzw. Nachuntersuchungen ist bekannt, dass die zu frühe Wiederaufnahme belastender Sportarten zu schlechteren klinischen Ergebnissen führen kann. Weitere Ausführungen zur postoperativen Nachbehandlung sind im Anwenderhandbuch zum klinischen Einsatz von NOVOCART® 3D enthalten.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Transportbox mit dem darin gelagerten Transplantat darf nicht in der Nähe des Gefahrenbereichs von Strahlenquellen, z. B. Bildverstärkern, gelagert werden. Falls Bildverstärker im OP eingesetzt werden, muss während deren Verwendung der Transportkoffer mit dem Transplantat aus dem Gefahrenbereich entfernt werden. Formaldehyd- oder Glutaraldehydhaltige Proteinkleber (z. B. mit Fibrin oder Albumin) dürfen nicht zusammen mit NOVOCART® 3D angewendet werden, da diese Substanzen eine zytotoxische Wirkung aufweisen können. Ähnliches gilt für die intraartikuläre Gabe von Analgetika, weshalb auch diese im Rahmen der Anwendung von NOVOCART® 3D nicht empfohlen wird.

#### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von autologen Chondrozyten und dem eingesetzten Trägermaterial bei Schwangeren oder während der Stillzeit vor. Angesichts der Art und beabsichtigten klinischen Anwendung von NOVOCART® 3D werden konventionelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität als nicht relevant angesehen. In Anbetracht der lokalen Applikation des Arzneimittels werden keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft oder auf ein zu stillendes Kind erwartet. Da NOVOCART® 3D jedoch mithilfe invasiver Operationstechniken transplantiert wird, kann die Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht empfohlen werden.

Wird eine Patientin nach der Entnahme von Gewebe, aber vor der Transplantation von NOVOCART® 3D schwanger, können die entnommenen Zellen optional kryokonserviert werden. Die Transplantation wird dann für einen Zeitpunkt nach Beendigung der Schwangerschaft und Stillzeit angesetzt.

Wird eine Patientin nach einer Transplantation schwanger, sollte die begleitende Schmerzmedikation geprüft und eventuell angepasst werden.

Zu möglichen Auswirkungen von NOVOCART® 3D auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

#### **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

In der postoperativen Zeit und während der Rehabilitationsphase ist die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen eingeschränkt und durch den behandelnden Arzt zu beurteilen, da das operierte Gelenk über mehrere Wochen nicht voll belastbar ist.

#### **4.8. Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die Behandlung mit NOVOCART® 3D erfordert zwei chirurgische Eingriffe: eine Gewebeentnahme zur Gewinnung des autologen Knorpelgewebes für die Herstellung von NOVOCART® 3D sowie die eigentliche Transplantation von NOVOCART® 3D.

Chirurgische Eingriffe können mit bestimmten Risiken verbunden sein. Daneben können Nebenwirkungen durch das Transplantat selbst verursacht werden.

Auch andere neben dem Knorpelschaden bestehende Begleitverletzungen, wie z. B. Band- oder Meniskusverletzungen des Kniegelenks, die Defektursache und -lokalisierung oder mangelhafte Patientenauswahl oder -compliance, können zum Auftreten oder zur Beeinflussung von Komplikationen oder Beschwerden führen.

Zu Nebenwirkungen bei einer Anwendung von NOVOCART® 3D und den durch die chirurgischen Eingriffe bedingten Risiken liegen noch keine systematisch erhobenen Daten aus klinischen Studien vor, so dass über die genaue Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen/ unerwünschten Reaktionen noch keine Aussage getroffen werden kann. Die nachfolgende Tabelle enthält neben den aus der klinischen Routineanwendung und nicht-interventionellen Anwendungsbeobachtungsstudien identifizierten Risiken auch Risiken und Nebenwirkungen, die potentiell möglich, aber bisher noch nicht aufgetreten sind.

Tabellarische Auflistung von identifizierten und potentiellen Nebenwirkungen und Risiken einer NOVOCART® 3D-Behandlung, geordnet nach Systemorganklassen:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Krankheitsbild</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelenkinfektion Oberflächliche Wundinfektion Systemische Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Subchondrales Knochenmarködem
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktion bis hin zu einem anaphylaktischen Schock Transplantatabstoßung
Erkrankungen des Nervensystems	Komplexes regionales Schmerzsyndrom
Gefäßerkrankungen	Durchblutungsstörung der betroffenen Extremität
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenembolie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Keloidbildung Narbenschmerz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Adhäsionen Arthralgie Arthrofibrose Ausbildung freier Gelenkkörper (Gelenkmaus) Arthritis Gelenkerguss Gelenkblockade Intraläsionaler Osteophyt Hämarthros Chondropathie Gelenkschwellung Beeinträchtigung der Beweglichkeit der Kniescheibe Bewegungseinschränkung des Gelenks Entzündung von Sehnen (Tendonitis) Muskelatrophie oder –schwäche Pannusenstehung (Verdickung der Gelenkinnenhaut)

	Plicasyndrom (Schwellung mit Faltenbildung der Gelenkinnenhaut) Spannungsgefühl im Gelenk Verdickung der subchondralen Knochenplatte Synovitis Hypertrophie des Hoffaschen Fettkörpers (Hoffasche Krankheit)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Entzündung Fieber Wundheilungsstörung Behandlungsversagen Lokale Hyperthermie Lokale Ödembildung Unverträglichkeit gegen Nahtmaterial
Untersuchungen	Erhöhung des C-reaktiven Protein-Wertes
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Klinisch symptomatische Transplantathypertrophie, ggf. mit Ausbildung einer Gelenkstufe Transplantatteilablösung Transplantatversagen aufgrund einer vollständigen Ablösung des Transplantats oder keiner oder unzureichender Bildung von Regenerationsgewebe Postoperative Thrombose Lokales Hämatom Fehlplatzierung des Transplantats Verknöcherung des Transplantats Narbenbildung der Haut Verletzung von Blutgefäßen, Muskeln, des Meniskus oder der Bänder (z.B. vorderes Kreuzband) Verletzung oder Schädigung von gesundem Knorpelgewebe Verletzung von Nerven mit Gefühlsstörungen und Lähmungserscheinungen Allgemeine, mit einer Anästhesie verbundene Risiken und Nebenwirkungen
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Operative Revisions- und Folgeeingriffe

*Sonstige Hinweise:*

Gelegentlich kann eine Freigabe des Produkts und somit eine Transplantation nicht erfolgen, so dass gegebenenfalls eine erneute Gewebeentnahme zur Herstellung eines neuen NOVOCART® 3D-Transplantats erforderlich ist. Dies ist z. B. dann der Fall, wenn das entnommene Gewebe nicht die erforderlichen Qualitätskriterien für eine weitere Bearbeitung erfüllt oder die erforderliche Zellzahl bzw. -vitalität zur Herstellung des Transplantats nicht erreicht wird.

Obwohl GMP-gerecht und mehrfach infektionsserologisch geprüfetes allogenes Spenderserum zur Zellanzucht verwendet wird, verbleibt ein Restrisiko für die Übertragung von Krankheitserregern.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Genehmigung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind daher aufgefordert, jeden Verdachtsfall eines unerwünschten Ereignisses oder einer unerwünschten Nebenwirkung, das / die im Rahmen der Gewebeentnahme bzw. Anwendung von NOVOCART® 3D auftritt, per Fax oder E-Mail direkt an die TETEC AG oder den entsprechenden Außendienstmitarbeiter zu melden. Für die Meldung steht Ihnen auch folgende E-Mail-Adresse zur Verfügung: pv@tetec-ag.de.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, per Telefon: +49 6103 77 3116 / 3117, per Telefax: +49 6103 77 1268, per Post, per Email (pharmakovigilanz2@pei.de) oder über die Webseite www.pei.de anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Nicht bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX02

Zu NOVOCART® 3D wurden keine klinisch-pharmakologischen Studien durchgeführt. Die biphasische Matrix wurde speziell als Trägermaterial für humane Chondrozyten entwickelt. In präklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ihr zelltragender Schwammanteil die Redifferenzierung expandierter humaner Chondrozyten und dadurch die Entstehung von hyalinartigem Knorpelgewebe fördert. Verschiedene präklinische und klinische Befunde legen nahe, dass die mit dem biokompatiblen Trägermaterial transplantierten Knorpelzellen den Defektbereich besiedeln und im postoperativen Heilungsverlauf neues Knorpelgewebe aufbauen.

### **Klinische Wirksamkeit**

Zu NOVOCART® 3D wurden im Bereich des Kniegelenks von verschiedenen Arbeitsgruppen mehrere Studien durchgeführt und publiziert. Bei den Ein- und Zwei-Jahres-Nachuntersuchungen wurde in unterschiedlichen klinischen Scores (z. B. IKDC-Score) eine statistisch signifikante Verbesserung in den behandelten Patientenpopulationen gefunden.

In einer nicht kontrollierten prospektiven Anwendungsbeobachtung wurden klinische Daten zur Wirksamkeit von NOVOCART® 3D in einem Zeitraum von bis zu 6 Jahren postoperativ erfasst. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 35,9 Jahre (15 bis 66 Jahre), die durchschnittliche Defektgröße vor und nach Débridement 6,9 bzw. 7,5 cm<sup>2</sup>.

Insgesamt wurden 182 Patienten mit traumatisch, lokalisiert degenerativ oder durch Osteochondrosis dissecans bedingten Knorpelschäden in sieben teilnehmenden Zentren in Deutschland mit NOVOCART® 3D behandelt und nachuntersucht. Ein wesentliches Ergebnis dieser Untersuchungen war ein durch den Patienten subjektiv wahrgenommener Behandlungserfolg im Sinne von Schmerz- und Beschwerdereduktion. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit einem klinisch symptomatischen und vollschichtig umschriebenen Knorpelschaden des Kniegelenks unterschiedlicher Ursache und Lokalisation im bisher untersuchten Zeitraum von sechs Jahren von einer Behandlung mit NOVOCART® 3D profitieren können.

Für andere Gelenke, wie z. B. dem Sprung-, Hüft-, Schulter- oder Ellenbogengelenk, liegen für die Anwendung von NOVOCART® 3D nur Einzelfallberichte vor.

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Es werden keine pharmakokinetischen Eigenschaften (Migration) von NOVOCART® 3D angenommen, da die Knorpelzellen im Schwammanteil des Arzneiträgers fixiert sind.

Die zellundurchlässige und abdeckende Kollagenmembran des Arzneiträgers soll eine Migration der Zellen in den Außenraum des Defekts verhindern. Aus histologischen Gewebeuntersuchungen beim Menschen, die nach Transplantation von NOVOCART® 3D zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen wurden, ist bekannt, dass das kollagene Trägermaterial im Laufe von mehreren Wochen resorbiert wird.

## 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Das verwendete Trägermaterial ist gemäß den durchgeführten Biokompatibilitätsstudien (ISO 10993) als toxikologisch unbedenklich eingestuft und als Medizinprodukt CE-zertifiziert (Zertifikatnummer G7AO 17 06 10066 411). Die durchgeführten präklinischen Studien haben eine gute Bioverträglichkeit belegt.

Neben der Verträglichkeit wurde auch die Wirksamkeit, d. h. die Fähigkeit zur Knorpelregeneration, der mit humanen charakterisierten Chondrozyten besiedelten biphasischen Matrix vor ihrer klinischen Einführung in-vitro und in Tierversuchen geprüft.

Für die Untersuchungen in-vivo wurden unter GLP-Bedingungen (Good Laboratory Practice) drei voneinander unabhängige SCID-Mausversuchsreihen durchgeführt. Die Versuche beinhalteten dabei Experimente im ektopen Lager, in einem chondralen Defektmodell sowie Dosisfindungsstudien zur erforderlichen Mindestzellzahl pro cm<sup>2</sup> Trägermaterial für eine reproduzierbare Knorpelbildung. Dabei wurde eine Knorpelregeneration im Bereich des zelltragenden Schwammanteils der biphasischen Matrix gefunden, jedoch keine unerwünschte Knorpelbildung durch die defektabdeckende und zellundurchlässige Membran hindurch. Die durchgeführten Studien zeigten keine unerwünschten lokalen oder systemischen Ereignisse, die auf die Transplantation der zellbesiedelten Matrix zurückgeführt werden konnten.

Ferner wurde mittels validierter Verfahren geprüft, ob die Kultivierung humaner Chondrozyten, wie sie zur Herstellung von NOVOCART® 3D verwendet wird, zu unerwünschten Veränderungen ihrer Chromosomeneigenschaften führt. Der Vergleich des Karyotyps vor und nach der Zellvermehrung ergab keine Hinweise auf pathologische Veränderungen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Kollagenbasierte biphasische Matrix (Kollagen bovinen Ursprungs), D-Glukose, D-Ca-Pantothenat, Folsäure, L-Inositol, Nikotinamid, Pyridoxin x HCl, Riboflavin, Thiamin x HCl, DL-alpha Liponsäure, Biotin, Linolsäure-Methylester, Cyanocobalamin, Hypoxanthin, Thymidin, Putrescin x 2HCl, L-Alanin, L-Arginin x HCl, L-Asparagin x H<sub>2</sub>O, L-Asparaginsäure, L-Cystein x HCl x H<sub>2</sub>O, L-Glutaminsäure, L-Histidin x HCl x H<sub>2</sub>O, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Lysin x HCl, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin x H<sub>2</sub>O x 2Na, L-Valin, L-Cystein x 2HCl, Glycin, L-Glutamin, HEPES, Na-Pyruvat, NaCl, KCl, MgSO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, FeSO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O, Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> x 9H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub> x 5H<sub>2</sub>O, ZnSO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O, MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, Cholinchlorid, Humanserum, L-Ascorbinsäure, Na-Chondroitinsulfat, Humanalbumin, Caprylat, N-acetyl-DL-tryptophanat, BMP-2, Sucrose, NaOH, Polysorbat 80, Humaninsulin, Metacresol, Glycerol, Aqua ad injectabilia.

### 6.2. Inkompatibilitäten

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

### 6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Tage bzw. 72 h nach Fertigstellung des Produkts.  
Siehe auch Begleitschreiben und Hinweis „Verw. bis“ auf dem Etikett.

### 6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2-8°C). NOVOCART® 3D darf nicht eingefroren werden, da die biologischen Funktionen von Zellen und Zellprodukten beim Einfrieren beeinträchtigt werden können.

Aufbewahrung von NOVOCART® 3D bis zum Operationsbeginn im dafür vorgesehenen Transportkoffer mit TIC® System (Versandbox mit **48h-Stunden** Temperaturschutz) oder Aufbewahrung im Kühlschrank in der Transportbox (TIC® Box). Detaillierte Angaben zur Handhabung des TIC® Systems finden Sie direkt auf der Kennzeichnung des Systems bzw. im Schulungsmaterial zu NOVOCART® 3D.

### 6.5. Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Transplantation

Das Primärbehältnis, in dem sich das Transplantatprodukt NOVOCART® 3D befindet, wird in einem Transportgefäß (unsteriler Schutzbehälter) geliefert. Das Primärbehältnis ist ein rundes Gefäß mit Schraubverschluss (siehe Abbildung 1). Die besiedelten Matrixeinheiten von NOVOCART® 3D werden mit einem Transportsystem ausgeliefert.

Das sterile (unter Reinraumbedingungen aseptisch hergestellte) Transplantatprodukt befindet sich auf einer Polyethylenplatte (PE-Platte) in einem Transplantationsmedium. Es wird durch einen Metallrahmen mit Bügel auf der PE-Platte festgehalten. Das unsterile Transportgefäß wird geöffnet und an den sterilen OP-Bereich angereicht.

Mit einer sterilen Faszange wird das Trägersystem am Metallbügel entnommen und auf den sterilen OP-Beistelltisch zur weiteren Vorbereitung (ausstanzen, zuschneiden) abgelegt.



**Abb. 1:** Transportgefäß mit auf der PE-Platte einliegendem NOVOCART® 3D Transplantat

### 6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Anwendung des ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Product) muss in der Bundesrepublik Deutschland erfolgen.

Vor der Anwendung ist die Unversehrtheit des äußeren Gefäßes zu prüfen (intakte Versiegelung des Schraubdeckels durch das Etikett).

Das Transplantat darf nicht gefroren sein und im Verlauf der Anwendung nicht austrocknen oder zu sehr gequetscht werden, da hierdurch die biologischen Funktionen der Chondrozyten und damit die Wirksamkeit von NOVOCART® 3D beeinträchtigt werden können.

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

## 7. INHABER DER GENEHMIGUNG NACH §4b AMG

TETEC AG  
Aspenhaustraße 18  
D-72770 Reutlingen  
Tel.: +49 (0) 7121 1626-0  
Fax: +49 (0) 7121 1626-199  
E-Mail: info@tetec-ag.de

**8. GENEHMIGUNGSNUMMER**

PEI.A.11511.01.1

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG**

29.08.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

02/2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig