

GEBRAUCHSINFORMATION UND FACHINFORMATION

1. Bezeichnung des Arzneimittels

a) MukoCell®

b) Stoffgruppe: Arzneimittel für neuartige Therapien (biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt), autolog

2. Anwendungsgebiete

MukoCell® dient in der Urologie der Behandlung von Harnröhrenstrikturen. Die Anwendung ist auf männliche Patienten ≥ 18 Jahre beschränkt.

Bislang wurden nur Patienten behandelt, bei denen eine offene chirurgische Intervention aufgrund ausgeprägter Miktionsstörungen bzw. Harnverhalt, Vorliegen von Blasensteinen, rezidivierender Harnwegsinfekte und/oder zunehmendem Restharnvolumen nach Versagen konservativer und minimalinvasiver Maßnahmen angezeigt war.

3. Informationen zur Anwendung

a) Gegenanzeigen

Bei bekannter Überempfindlichkeit oder Allergien gegen Produkte tierischen Ursprungs oder einem Bestandteil des Transportmediums ist von einer Anwendung abzusehen.

MukoCell® ist kontraindiziert bei Patienten die nachweislich an Lichen sclerosus leiden sowie bei Patienten nach Laser- oder Strahlentherapie im Bereich der Harnröhre.

Akute Infektionen der zu behandelnden Areale stellen eine Gegenanzeige dar.

b) Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen chirurgischen Eingriffen, ist bei der Behandlung von abwehrgeschwächten Patienten (z. B. bei langfristiger Steroid-Therapie oder Einnahme von Antikoagulantien) oder bei Patienten mit klinisch bedeutsamen Erkrankungen (z.B. Diabetes oder schwerer Bluthochdruck) Vorsicht geboten.

Ärzte, die MukoCell® anwenden, müssen mit der Handhabung und den Richtlinien vertraut und entsprechend geschult sein. Das Kulturmedium kann in geringen Mengen bei der Transplantation mit übertragen werden.

c) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, sowie sie die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinflussen können und die Hauptinkompatibilitäten

Chlorfreisetzende Antiseptika sowie Tannine und Kaustika sollten nicht mit Produkten tierischer Herkunft verwendet werden. Stoffwechselerkrankungen, die die Wundheilung beeinträchtigen, wie z. B. Diabetes mellitus können dazu führen, dass das Transplantat nicht ordnungsgemäß einheilt.

Bei der Anamneseerhebung der Patienten sollte daher nach bekannten Allergien gegen Produkte tierischer Herkunft gefragt werden.

d) Verwendung für besondere Personengruppen

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten bezüglich der Verwendung von MukoCell® während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. MukoCell® sollte daher nicht bei schwangeren oder stillenden Patientinnen angewendet werden.

Für weibliche Patienten im Allgemeinen und männliche Patienten < 18 Jahren liegen derzeit keine Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vor.

4. Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung

a) Dosierung

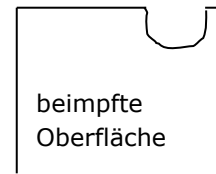
Die Membran ist gleichmäßig mit Zellen besiedelt. Der zu implantierende Anteil wird vom Operateur entsprechend der Strikturlänge zugeschnitten. Es ist darauf zu achten, dass die implantierte Membran bis in das gesunde Harnröhrengewebe reicht.

b) Art der Anwendung

MukoCell® ist ausschließlich für den autologen Gebrauch bestimmt und muss durch geeignete qualifizierte Chirurgen mit produktspezifischem Wissen angewendet werden.

MukoCell® wird steril und doppelt verpackt ausgeliefert, um eine sterile Applikation des Transplantates zu gewährleisten. Als Trägermaterial dient eine resorbierbare Membran, die als Rechteck mit einer Abmessung von 2,8cm x 3,8cm vorliegt. Das Produkt beinhaltet Bestandteile tierischer Herkunft. Der Inhalt einer Packung ist ausschließlich für die Anwendung bei einem Patienten bestimmt. Im Falle nur teilweiser Verwendung sind verbliebene Gewebe entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

Die zelltragende Oberfläche des Transplantates ist durch eine halbkreisförmige Ausstanzung an der rechten oberen Ecke (rechte obere Horizontalseite) gekennzeichnet (siehe Abbildung).



Nach dem Öffnen des inneren sterilen Transportbeutels kann die Membran zusammen mit dem Transportmedium in ein steriles Gefäß z.B. eine Nierenschale umgefüllt werden. Die Konsistenz der Membran erlaubt das Halten, Transportieren und Applizieren mit anatomischen oder chirurgischen Pinzetten. Es ist zu beachten, dass das Transplantat bis zur Implantation in dem Transportmedium bleibt und nicht austrocknet.

Das chirurgische Vorgehen und die Anästhesie richten sich nach der durchzuführenden Operation. Nach Vorbereitung des Transplantatlagers für MukoCell® können die Transplantate appliziert werden. Dabei ist darauf zu achten, dass das Transplantat mit der zelltragenden Oberfläche zum Wundbett und nicht zum Harnröhrenlumen gerichtet ist. Die zelltragende Seite ist oben, wenn sich die halbkreisförmige Ausparung auf der rechten Hälfte des oberen Randes befindet (siehe Abbildung). Das Transplantat wird mit resorbierbaren Nähten wie z.B. 4-0 Vicryl TF fixiert. Durch die Konsistenz der Trägermembran ist die Fixierung problemlos möglich. Eine Abdeckung des Transplantates ist nicht nötig. Eine Schienung der Harnröhre erfolgt intraoperativ (analog dem Vorgehen nach Harnröhrenrekonstruktion mit Haut oder nativer Mundschleimhaut).

Die postoperative Nachbehandlung erfolgt analog dem Vorgehen nach Harnröhrenrekonstruktionen mit Haut bzw. Schleimhaut. Zur Schmerztherapie ist eine Analgesie zu empfehlen. Zusätzlich ist eine antibiotische Nachbehandlung für den Zeitraum, in dem der Patient einen Dauerkatheter trägt, notwendig. Die Entfernung des Dauerkatheters nach Rekonstruktion der Harnröhre mit MukoCell® erfolgt üblicherweise 3-4 Wochen postoperativ.

c) Häufigkeit der Verabreichung

Das Produkt ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

5. Nebenwirkungen

Vereinzelt wurde nach der Biopsieentnahme über leichte Schmerzen im Bereiche der Mundschleimhaut berichtet.

MukoCell® wird in einer offenen Harnröhrenoperation implantiert. Somit können Nebenwirkungen, die mit dieser Operation verbunden sind, auch bei der Anwendung von MukoCell® auftreten. In Einzelfällen wurde nach einer Harnröhrenrekonstruktion mit MukoCell® über Infektionen im Urogenitalbereich, über Schmerzen im Operationsbereich, über eine Wundheilungsstörung sowie über Paravasation im Bereich der Harnröhre berichtet. Außerdem trat in einigen Fällen erneut eine Verengung der Harnröhre (Harnröhrenstriktur) auf. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten noch nicht abschätzbar.

Vereinzelt wird in der Literatur berichtet, dass eventuell bestehende Infektionen verstärkt werden können. Aufgrund der xenogenen Herkunft einzelner Produktbestandteile besteht trotz nachgewiesener geringer Antigenität eventuell die Möglichkeit von Unverträglichkeitsreaktionen.

Es wird darauf hingewiesen, dass das Produkt Proteine bovinen Ursprungs sowie geringe Mengen an Penicillin, Gentamycin und Amphotericin B enthält. Somit besteht die Gefahr des Auftretens einer allergischen Reaktion gegen einen der genannten Bestandteile. Bei bereits bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen einen der Bestandteile sollte MukoCell® nicht angewendet werden.

Es liegen keinerlei Erfahrungen zum Einsatz des Produktes bei Patienten mit klinisch relevanten systemischen Krankheiten, wie früher aufgetretenen anaphylaktischen Reaktionen, Autoimmunerkrankungen, nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder schwerer Hypertonie oder bei schwangeren Frauen und Kindern vor. Patienten mit klinisch relevanten systemischen Krankheiten sollten daher postoperativ kontinuierlich überwacht werden.

6. Pharmakologische Eigenschaften

a) Pharmakodynamische Eigenschaften

Der Wirkmechanismus von MukoCell® ist nicht vollständig aufgeklärt.

b) Pharmakokinetische Eigenschaften

Grundlegende Informationen zu Vitalität, Lebensdauer, Verteilung, Wachstum, Differenzierung und Migration der Zellen wurden in tierexperimentellen Studien und *in vitro*-Untersuchungen gewonnen. Das pharmakokinetische Verhalten von MukoCell® im Patienten ist nicht abschließend geklärt.

c) Toxikologie

Es wurden keine Untersuchungen zur Genotoxizität und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Untersuchungen zu Tumorigenität von mehreren unabhängigen MukoCell® Chargen in immundefizienten Nacktmäusen gaben auch bei wiederholter Exposition mit einer hohen Zellzahl keine Hinweise auf ein Auswachsen von Tumoren.

Zur Untersuchung der lokalen Verträglichkeit der resorbierbaren Trägermembran *in vivo*, wurde die Membran in Balb/c- und in C57BL/6J-Mäuse subkutan implantiert. Nach einer Heilungsperiode von 3-4 Tagen zeigten die Tiere keine Anzeichen systemischer Toxizität. In histopathologischen Untersuchungen zeigten sich während der Resorbierungsphase entzündliche Reaktionen insbesondere in den Tieren, die innerhalb der ersten 9 Tage nach Implantation untersucht wurden. 40 Tage nach der Implantation waren 6 von 10 Membranen vollständig resorbiert und in den entsprechenden 6 Tieren war keine entzündliche Reaktion mehr erkennbar. Im Allgemeinen wurde die Membran in beiden Maus-Stämmen gut toleriert.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

Bei Raumtemperatur lagern und transportieren ($\geq +15$ und $\leq +37^{\circ}\text{C}$). Nicht kühlen oder einfrieren! Erst zur unmittelbaren Verwendung soll das Produkt geöffnet werden.

48 Stunden nach Freigabe durch den Hersteller. Das Arzneimittel ist nach Ablauf der Haltbarkeit nicht mehr anzuwenden.

b) Zusammensetzung des Fertigarzneimittels (nach Art und Menge)

2,8 cm x 3,8 cm resorbierbare Membran bedeckt mit autologen Mundschleimhautzellen (mindestens 1 Million lebende Zellen).

Komponente	Funktion	Menge
Kultivierte autologe Mundschleimhautzellen	Aktive Substanz	Mindestens 1 Million lebende Zellen
Resorbierbare Membran	Mechanische Stabilität, Trägerfunktion	1 Membran, Größe 2,8 cm x 3,8 cm

Sonstige Bestandteile:

Trägermembran

Die autologen Zellen sind auf einer resorbierbaren Membran aufgebracht. Das Endprodukt beinhaltet Bestandteile bovinen Ursprungs.

Transport Medium

Das Transportmedium von MukoCell® enthält ein Basismedium mit einer ausgewählten Zusammensetzung an essentiellen Aminosäuren, Salzen, Vitaminen, L-Glutamin, humanem Serum des zu behandelnden Patienten und einer anorganischen Puffersubstanz mit Natriumbicarbonat (NaHCO₃). Weiterhin sind möglicherweise noch Spuren von Penicillin, Gentamycin und Amphotericin B enthalten

c) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

Membran zur Implantation.

Die Primärverpackung besteht aus einem innen sterilen Klarsichtbeutel. Dieser ist in einem zweiten sterilen Beutel verpackt. Die Sekundärverpackung ist eine Thermoskanne.

d) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/ Inhaber der Genehmigung

UroTiss GmbH

Budapester Str. 3

01069 Dresden

Telefon: +49(0) 351 438 32 999

Telefax: +49(0) 351 438 32 997

e) Angaben zum Hersteller, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat

BioTissue Technologies GmbH

Engesserstr. 4b

79108 Freiburg

f) Genehmigungsnummer

Gen.-Nr.: PEI.A.11491.01.1

g) Datum der Erteilung der Zulassung

23.12.2013

h) Arzneimittelstatus

Verschreibungspflichtig

8. Sonstige Hinweise

Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

MukoCell® ist ein autologes Produkt. Vor der Implantation müssen Patient und MukoCell® durch einen eindeutigen Patienten-Code identifiziert und abgeglichen werden. Vor dem Gebrauch muss das primäre Paket visuell auf Unversehrtheit geprüft werden. Ungenutzte MukoCell® Produkte müssen entsprechend den örtlichen Vorschriften sachgemäß entsorgt werden.

9. Datum der letzten Überarbeitung

31.07.2013