

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spherox, suspension til implantation, 10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup>

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### 2.1 Generel beskrivelse

Sfæroider af humane autologe matrixassocierede chondrocytter til implantation, suspenderet i isotonisk natriumchloridopløsning.

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Sfæroider er sfæriske aggregater af *ex vivo*-ekspanderede humane autologe chondrocytter og selvsyntetiseret ekstracellulær matrix.

Hver fyldt sprøjte eller applikator indeholder et specifikt antal sfæroider (10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup>) i henhold til størrelsen af den defekt, der skal behandles.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension til implantation.

Hvide til let gullige sfæroider af matrixassocierede autologe chondrocytter i klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Reparation af symptomatiske leddbruskdefekter på op til 10 cm<sup>2</sup> (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS] klasse III eller IV) i femurkondylen og patella i knæet hos voksne og unge med lukket epifyseskive i det berørte led.

### 4.2 Dosering og administration

Spherox er kun til autolog brug. Det skal administreres af en specialiseret ortopædkirurg og på en klinik.

#### Dosering

Der påføres 10-70 sfæroider pr. kvadratcentimeter defekt.

#### *Ældre*

Spheroxs sikkerhed og virkning hos patienter over 50 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### *Pædiatrisk population*

Spheroxs sikkerhed og virkning hos børn og unge, hvor epifyseskiven i det berørte led stadig er åben, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## Administration

Til intraartikulær brug.

Spherox administreres ved intraartikulær implantation.

Behandlingen med Spherox er en procedure med to trin.

I det første trin skal der tages en biopsi under et kirurgisk indgreb (helst artroskopi eller mini-artrotomi). Under artroskopi- eller artrotomi-indgrebet skal defekten og defektstørrelsen af brusken bestemmes så nøjagtigt som mulig. Efter biopsien vil bruskcellerne blive dyrket på fremstillingsstedet, indtil de former de sfæroider, der udgør Spherox. Processen tager ca. 6 til 8 uger.

I det andet trin skal implantationen udføres under et operativt indgreb (fortrinsvis artroskopi eller miniartrotomi). Debridement af det defekte område er nødvendig. Den subkondrale plade må ikke beskadiges. Sfæroiderne leveres i en fyldt sprøjte eller en applikator (skaftlængde 150 mm (co.fix 150)). Sfæroiderne påføres jævnt på defektområdet og spredes om nødvendigt over hele defektarealet ved hjælp af kirurgiske instrumenter. Sfæroiderne klæber inden for 20 minutter af sig selv på defektområdet. Derefter kan operationssåret lukkes uden yderligere dækning af det behandlede område (med f.eks. periostlap, matrix) og uden fastgørelse af sfæroiderne med fibrinlim. Behandling af defekter op til 10 cm<sup>2</sup> er egnet til både enkelte og tilstødende defekter (kombineret areal).

Patienter, der er behandlet med Spherox, skal gennemgå et særligt rehabiliteringsprogram (se pkt. 4.4). Programmet kan vare op til et år afhængigt af lægens anbefaling.

For oplysninger om klargøring og håndtering af Spherox henvises til pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Epifyseskive i det berørte led ikke helt lukket.
- Primær (generaliseret) osteoarthritis.
- Fremskreden osteoarthritis i det ramte led (overstigende klasse II efter Kellgren og Lawrence).
- Infektion med hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) eller HIV I/II.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

Kravene til sporbarhed af cellebaserede lægemidler til avanceret behandling skal opfyldes. For at sikre sporbarhed skal præparatets navn, batchnummer og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter præparatets udløbsdato.

#### Autolog anvendelse

Spherox er kun beregnet til autolog anvendelse, og må under ingen omstændigheder administreres til nogen anden end donoren. Spherox må ikke administreres, hvis informationen på produktets etiketter og forsendelsesdokumenterne ikke stemmer overens med patientens identitet. Ordrenummeret (batchnummeret) på den primære pakning skal også kontrolleres inden administration.

#### Generelt

Spherox må ikke anvendes, hvis den indre eller den sekundære emballage er beskadiget og derfor usteril.

Anvendelse af Spherox til patienter med bruskdefekter uden for knæledet frarådes. Sikkerheden og virkningen af Spherox hos patienter med bruskdefekter uden for femurkondylen og patella er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

### Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling af patienter med lokal betændelse eller akutte eller nylige knogle- eller ledinfektioner bør midlertidigt udsættes indtil det er dokumenteret, at patienten er restitueret efter infektionen.

I de pivotale studier med Spherox var patienter med tegn på kroniske betændelseslignende sygdomme ekskluderet.

Samtidige ledproblemer såsom tidlig osteoarthritis, subchondrale knogledefekter, ustabilitet af leddet, læsioner af ledbånd eller menisk, unormal vægtfordeling i leddet, varus- eller valgusfejlstilling, fejlstilling eller ustabilitet af patella og metaboliske, betændelseslignende, immunologiske eller neoplastiske sygdomme i det berørte led er potentielle komplicerende faktorer. Ubehandlet knogleødem svarende til den bruske defekt, der skal behandles, kan have negativ indvirkning på resultatet af proceduren. Om muligt bør samtidige ledproblemer korrigeres før implantationen eller senest på tidspunktet for implantationen af Spherox.

Ved stillingtagen til behandling af i forhold til hinanden modstående defekter ("kissing lesions" større end ICRS klasse II) skal graden af overlappning og defekternes lokalisering i leddet tages i betragtning.

Postoperativ hæmartrose forekommer hovedsagelig hos patienter med prædisposition for blødning eller med ikke velkontrolleret postoperativ blødning. Hæmostasefunktioner for patienten bør screenes før operationen. Der bør gives tromboseprofylakse i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Anvendelse af Spherox hos adipøse patienter frarådes.

### Rehabilitering

Efter implantationen bør patienten følge en passende rehabiliteringsplan. Fysisk aktivitet bør genoptages som anbefalet af lægen. For tidlig og for kraftig aktivitet kan vanskeliggøre implantationen af Spherox og bevarelse af den kliniske fordel.

Det er påkrævet at overholde et passende rehabiliteringsprogram efter implantation (især for patienter med psykiske lidelser eller afhængighed).

### Tilfælde, hvor Spherox ikke kan leveres

Hvis fremstillingen af sfæroider har slået fejl eller frigivelseskriterierne ikke er opfyldt, f.eks. som følge af utilstrækkelig biopsikvalitet, kan lægemidlet ikke leveres. Lægen vil straks blive underrettet herom.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Lokalt applicerede antibiotika eller desinfektionsmidler kan have potentiel toksisk virkning på ledbrusk, og det frarådes, at Spherox kommer i direkte kontakt med sådanne stoffer.

I hovedundersøgelserne med Spherox var patienter, der var i medicinsk behandling med kortikosteroider, ekskluderet.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om graviditeter eksponeret for autologe chondrocytter eller sfæroider fra autologe chondrocytter.

Anvendelse af Spherox frarådes til gravide kvinder, da det anvendes til at reparere bruskdefekter i leddet og derfor implanteres under et operativt indgreb.

### Amning

Da Spherox anvendes til at reparere bruskdefekter i leddene, og det derfor implanteres ved et kirurgisk indgreb, bør det ikke anvendes til ammende kvinder.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om mulig indvirkning af Spherox på fertiliteten.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Det kirurgiske indgreb (dvs. biopsien eller implantationen af Spherox) vil i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I rehabiliteringsperioden kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner også være begrænset som følge af nedsat mobilitet. Patienterne bør derfor konsultere deres behandlende læge og nøje følge dennes råd.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Der foreligger oplysninger om bivirkninger fra kliniske studier og fra et studie uden intervention hos unge, samt fra erfaring efter markedsføring. Under behandling med Spherox kan der forekomme operativt relaterede (implantationen) eller Spherox-relaterede bivirkninger.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne relateret til Spherox er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed i tabel 1 nedenfor: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kendt (kan ikke beregnes af de foreliggende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

**Tabel 1: Bivirkninger relateret til Spherox**

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Sjælden	Cellulitis osteomyelitis
<b>Immunsystemet</b>	Sjælden	Hypersensitivitet
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Almindelig	Knoglemarvsødem Effusion i leddet artralgi hævede led
	Ikke almindelig	Chondromalaci lyde fra led låsning af led synovialcyste chondropati synovitis

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
		løst objekt i leddet
	Sjælden	Osteochondrose osteonekrose osteofytdannelse infektøs arthritis
	Ikke kendt	artrofibrose
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Almindelig	Smerter
	Ikke almindelig	Gangforstyrrelser
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	Ikke almindelig	Hypertrofi implantattab
	Sjælden	Delaminering af implantatet infektion på implantatstedet infrapatellar fedtpude- inflammation

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Delaminering af implantatet*

Delaminering af et implantat vil sige partiel eller fuldstændig løsning af det dannede væv fra den subkondrale knogle og den omgivende brusk. Fuldstændig delaminering af implantatet er en alvorlig komplikation, som kan være ledsaget af smerter. Risikofaktorer er navnlig ubehandlede samtidige lidelser såsom ledinstabilitet eller manglende overholdelse af rehabiliteringsprotokollen .

#### *Hypertrofi*

Symptomatisk hypertrofi på implantatstedet kan forekomme under behandling med Spherox, resulterende i smerter.

### Bivirkninger relateret til det operative indgreb:

De følgende bivirkninger, der anses for at være relateret til operationen, er blevet rapporteret i løbet af de kliniske studier og/eller fra spontane kilder:

- SOC Infektioner og parasitære sygdomme: pneumoni (ikke kendt)
- SOC Vaskulære sygdomme: lymfødem (ikke almindelig), tromboflebitis (sjælden), dyb venetrombose (ikke almindelig), hæmatom (sjælden)
- SOC Luftveje, thorax og mediastinum: lungeemboli (ikke almindelig)
- SOC Hud og subkutane væv: arsmarter (ikke almindelig)
- SOC Knogler, led, muskler og bindevæv: ledediffusion (almindelig), artralgi (almindelig), ledhævelse (almindelig), tendinitis (ikke almindelig), muskelsvaghed (ikke almindelig), patellofemoralt smertesyndrom (ikke almindelig), osteonekrose (sjælden), synovitis (ikke almindelig), løst objekt i leddet (ikke almindelig)
- SOC Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: smerter (almindelig), gangforstyrrelse (ikke almindelig), ubehag (meget sjælden)
- SOC Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer: forstrækning af ledbånd (ikke almindelig), suturrelateret komplikation (sjælden), sårdehiscens (sjælden)

De registrerede bivirkninger fra produktet og det kirurgiske indgreb var i de fleste tilfælde ikke alvorlige.

### Pædiatrisk population

Generelt var bivirkningerne hos pædiatriske patienter sammenlignelige hvad angår hyppighed og type, som bivirkningerne observeret hos voksne patienter.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

I tilfælde, hvor den anbefalede dosis blev overskredet væsentligt (op til 170 sfæroider/cm<sup>2</sup> i et investigatorinitieret forsøg med en opfølgingsperiode på 12 måneder), blev der ikke iagttaget negative følgevirkninger.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lægemidler til sygdomme i bevægeapparatet, ATC-kode: M09AX02

#### Virkningsmekanisme

Implantation af autologe chondrocytter (ACI) er baseret på ekstraktion af patientens egne chondrocytter isoleret fra sund brusk, dyrkning af dem *in vitro* og efterfølgende implantation af dem i bruskdefekten. Spherox dyrkes og implanteres som tredimensionale sfæroider.

#### Klinisk virkning

Siden 2004 har Spherox været tilgængeligt til navngivne patienter til behandling af bruskdefekter klassificeret som Outerbridge klasse 3 eller 4 eller ICRS klasse III eller IV (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). De behandlede patienter havde hovedsagelig bruskdefekter i knæet.

Spherox er analyseret i et prospektivt, randomiseret, ukontrolleret, åbent, klinisk fase II-multicenterstudie, der omfattede 75 patienter med fokale bruskdefekter (ICRS klasse III eller IV) i knæet med en defektstørrelse på 4-10 cm<sup>2</sup>. 25 patienter blev behandlet med 10-30 sfæroider/cm<sup>2</sup> defekt, 25 med 40-70 sfæroider/cm<sup>2</sup> defekt og 25 med 3-7 sfæroider/cm<sup>2</sup> defekt. Intention-to-treat (ITT)-populationen bestod af 73 patienter. Patienternes gennemsnitsalder var 34 år (variationsbredde 19 til 48 år) med et gennemsnitligt BMI på 25,2. I alle tre dosisgrupper kunne der efter 12, 24, 36, 48 og 60 måneder iagttages en signifikant forbedring ( $\alpha < 0,05$ ) af KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) i forhold til før behandling. For alle dosisgrupperne steg den gennemsnitlige samlede KOOS det første år efter behandlingen fra  $57,0 \pm 15,2$  til  $73,4 \pm 17,3$  på en skala fra 0 (værste) til 100 (bedste), fortsatte med at stige let og nåede op på  $74,6 \pm 17,6$  efter 18 måneder,  $73,8 \pm 18,4$  efter to år,  $77,0 \pm 17,8$  efter tre år,  $77,1 \pm 18,6$  efter fire år og  $76,9 \pm 19,3$  ved den afsluttende opfølgning efter 5 år. Ændringerne inden for hver dosisgruppe var af samme størrelsesorden, og de tre (parvise) sammenligninger af grupperne viste ingen statistisk signifikante forskelle mellem grupperne. Yderligere patientresultater, f.eks. International Knee Documentation Committee (IKDC, subjektiv vurdering af knæet) og Lysholm-score, viste efter 12, 24, 36, 48 og 60 måneder ligeledes signifikant bedring i forhold til værdien før behandling.

Resultaterne af magnetisk resonans-billeddannelse (MRI) i henhold til scoresystemet Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) (0 = værste resultat; 100 = bedste resultat) viste en bedring inden for de første 60 måneder fra 59,8 ved besøg 2 (3 måneder efter behandlingen) op til 75,0 point i den gruppe patienter, der var behandlet med 3-7 sfæroider/cm<sup>2</sup> defekt, fra 64,5 ved besøg 2 op til 76,4 point i dosisgruppen 10-30 sfæroider/cm<sup>2</sup> defekt, og fra 64,7 ved besøg 2 op til 73,6 point i dosisgruppen 40-70 sfæroider/cm<sup>2</sup> defekt.

Desuden blev der udført et prospektivt, randomiseret, kontrolleret klinisk fase III-multicenterstudie. Formålet med studiet var at sammenligne virkning og sikkerhed af behandling af bruskdefekter (1 til under 4 cm<sup>2</sup>) på knæleddets femurkondyle dels med Spherox og dels med mikrofrakturer i en periode på 5 år. Pivotal virkningsdata var baseret på en interimanalyse 12 måneder efter behandling. Ekstra statistiske vurderinger blev udført 24, 36, 48 og 60 måneder efter behandlingen.

Behandlingsgrupperne var balancerede mht. størrelse, demografi og sygdomsbaggrund.

Analysepopulationen omfattede 102 patienter (41 kvinder og 61 mænd) i gennemsnitsalderen 37 år (variationsbredde 18 til 49 år) med et gennemsnitligt BMI på 25,8. Defektstørrelserne var mellem 0,5 og 4 cm<sup>2</sup>. ICRS-graden var hovedsagelig IV A, efterfulgt af IIIB og IIIA (for henholdsvis 56, 22 og 10 patienter). Ingen af patienterne havde fået forudgående behandling med mikrofrakturer for deres skade mindre end et år før screening.

Vurderingen af det overordnede KOOS for ITT-populationen viste, at begge behandlinger resulterede i signifikant forbedring i forhold til baseline (dagen før artroskopi). For de patienter, der var behandlet med Spherox, øgedes det gennemsnitlige overordnede KOOS (skala 0-100 ± SD) fra 56,6 ± 15,4 ved baseline til 81,5 ± 17,3 ved 24 måneder efter behandlingen. For de patienter, der var behandlet med mikrofrakturer, steg det gennemsnitlige overordnede KOOS fra 51,7 ± 16,5 til 72,6 ± 19,5 efter 24 måneder (p < 0,0001 for begge behandlingsgrupper). Ved analyse mellem grupperne viste testningen non-inferioritet af behandling med Spherox i forhold til mikrofrakturer (Δ på 6,1 med en nedre grænse for konfidensintervallet på -0,4 ved vurderingen efter 24 måneder).

Resultaterne på senere tidspunkter var overensstemmende med disse fund. Ved 60 måneders opfølgning var det overordnede KOOS 84,5 ± 16,1 efter behandlingen med Spherox sammenlignet med 75,4 ± 19,6 efter mikrofraktur. De totale MOCART scoreværdier 3, 12, 18, 24 indtil 60 måneder efter behandlingen var ikke signifikant forskellige mellem de to behandlingsgrupper.

IKDC-underscore og resultaterne fra IKDC Current Health Assessment Form og den modificerede Lysholm-score viste ligeledes overordnede forbedringer i forhold til baseline i begge behandlingsgrupper. I Spherox-gruppen var resultaterne numerisk lidt bedre, hvilket dog ikke var statistisk signifikant.

### Pædiatrisk population

Spherox er blevet analyseret i et åbent, multicenter-overvågningsstudie uden intervention hos 60 unge patienter i alderen 15 til < 18 år med lukkede epifyseskiver og fokale bruskdefekter (ICRS grad III eller IV) i knæet, med en defektstørrelse på 0,75 – 12,00 cm<sup>2</sup>. Gennemsnitsalderen for patienterne var 16,5 år (interval 15 til 17 år) med et gennemsnitligt BMI på 23,9. Den gennemsnitlige (SD) opfølgningstid, defineret som intervallet mellem implantationsdatoen og datoen for det opfølgende besøg i henhold til lægens dokumentation var 48,4 (19,5) måneder. Den gennemsnitlige (SD) overordnede KOOS-score hos den pædiatriske population ved opfølgningen var 75,5 (18,2). Resultaterne af MRI i henhold til scoresystemet MOCART (0 = værste resultat, 100 = bedste resultat) ved opfølgningen var et gennemsnit (SD) på 74,9 (18,5), og i intervallet fra mindst 30 til maks. 100.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

På grund af Spheroxs karakter og påtænkte kliniske anvendelse kan der ikke anvendes konventionelle undersøgelser af farmakokinetik, absorption, distribution, metabolisering og elimination.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Sfæroider fremstillet *ex vivo* blev implanteret i mus (subkutan implantation af bruskeksplantater med humane sfæroider) eller i minigrise (autologe sfæroider implanteret i bruskdefekter). Der blev ikke iagttaget tegn på betændelse, synovitis, infektioner, afstødning, hypertrofi, immunotoksicitet, tumorigenicitet eller biodistribution.

En GLP-overensstemmende undersøgelse af biodistribution og tumorigenicitet i NSG-mus viste ingen tegn på biodistribution og/eller migration fra implanterede humane sfæroider. Iagttagelserne gav ikke anledning til mistanke om potentiel tumorigenese eller øget prævalens af tumorer forårsaget af de implanterede sfæroider. I en undersøgelse hos får iagttoges heller ikke biodistribution efter injektion af sfæroider i knæledet.



Dette tyder på, at der ikke er risici ved anvendelse af sfæroider hos mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

72 timer

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer mellem 1 °C og 10 °C.

Må ikke nedfryses.

Må ikke bestråles.

Undgå at åbne den ydre emballage før brug for at undgå mikrobiel kontaminering.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation**

Sfæroiderne leveres i en applikator eller en fyldt sprøjte som indre emballage.

Applikatoren (skaftlængde 150 mm (co.fix 150)) er pakket i et sterilt rør og desuden anbragt i en ekstra pose. Et rør kan indeholde maksimalt 2 stk. co.fix 150. Applikatorens kateter er udført i termoplastisk polyurethan, Tætningsprop af akrylonitril-butadien-styren på den ene side og silikonelåg på den anden side. Applikatoren leveres med en applikationsenhed (steril injektionssprøjte).

Den fyldte sprøjte består af en Luer Lock, en tætningsring og en kapsel. Den er pakket i et sterilt rør med skruelåg og desuden anbragt i en ekstra pose. Alle dele af den fyldte sprøjte er af polypropylen, tætningsringen af isopren. Som smøremiddel anvendes silikoneolie. Den fyldte sprøjte leveres med en applikationsanordning (fastliggende kanyle eller filterskaft).

#### Pakningsstørrelser

Hvor mange indre emballageenheder, der leveres, afhænger af typen af den indre emballage og af, hvor mange sfæroider, der er nødvendige til størrelsen af den pågældende defekt (10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup>).

Én applikator har en maksimal kapacitet på 60 sfæroider i et volumen på op til 200 µl isotonisk natriumchloridopløsning.

Én fyldt sprøjte har en maksimal kapacitet på 100 sfæroider i et volumen på op til 1 000 µl isotonisk natriumchloridopløsning.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet:

Hvis den indre eller den sekundære emballage er beskadiget og derfor usteril, må Spherox ikke anvendes.

Resterende sfæroider må ikke opbevares til senere anvendelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt alt materiale, der har været i kontakt med Spherox (fast og flydende affald) skal håndteres og bortskaffes som evt. infektiøst affald i henhold til lokale retningslinjer om håndtering af materiale fra menneskelig oprindelse mennesker.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d  
04103 Leipzig  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1181/001  
EU/1/17/1181/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. juli 2017  
Dato for seneste fornyelse: 29. april 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow  
TYSKLAND

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow  
TYSKLAND

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før markedsføring og brug af Spherox i hver medlemsstat skal indehaveren af

markedsføringstilladelsen træffe aftale med de nationale kompetente myndigheder om indhold og format af uddannelsesprogrammet og programmet for kontrolleret distribution, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåde og eventuelle andre aspekter.

Uddannelsesprogrammet har til hensigt at instruere læger og andre sundhedspersoner i korrekt indkøb, opbevaring og håndtering af vævs- og blodprøver og anvendelse af Spherox.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at i hver medlemsstat, hvor Spherox markedsføres, har alle læger og andre sundhedspersoner, der forventes at bruge Spherox, adgang til uddannelsesmateriale, herunder:

- Produktresuméet for Spherox
- kursusmaterialet til læger og andre sundhedspersoner
- tjekliste til den ordinerende læge
  
- **Kursusmaterialet til kirurger og andre sundhedspersoner** skal indeholde følgende hovedelementer:
  - information om Spherox, herunder den godkendte indikation ifølge produktresuméet
  - detaljeret beskrivelse af biopsiproceduren og blodprøvetagningen, inklusive nødvendigheden af test for hepatitis B, hepatitis C, hiv og syfilis
  - detaljeret beskrivelse af anvendelse af Spherox
  - forberedelse af patienten til proceduren og den efterfølgende overvågning, inklusive anbefalinger om et rehabiliteringsprogram efter biopsi og implantation
  - anvisninger i håndtering af bivirkninger eller reaktioner, der kan opstå under/efter biopsi og/eller implantation
  - nødvendigheden af officielt at bekræfte, at der er udført træning før (den første) biopsiprocedure
  - vigtigheden af at udfylde den ordinerende læges tjekliste
  
- **Tjeklisten for den ordinerende** skal indeholde følgende hovedelementer:
  - bekræftelse af, at den patient, der modtager lægemidlet, er den rigtige patient og modtager det korrekte lægemiddel til den godkendte indikation ifølge produktresuméet
  - anvisninger i patientens egnethed, inklusive nødvendigheden af screening og testning for hepatitis C, hepatitis B, hiv og syfilis
  - bekræftelse af, at implantationen foretages i den korrekte side
  - specifik angivelse af, at patienten er blevet informeret og forstår fordele og risici ved lægemidlet og de tilknyttede procedurer
  - anvisninger i håndtering af bivirkninger eller reaktioner, der kan opstå under/efter biopsi og/eller implantation

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sørger for, at der i hver medlemsstat, hvor Spherox markedsføres, findes et system beregnet til at kontrollere adgangen til produktet ud over det niveau af kontrol, der sikres ved rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger. Følgende krav skal være opfyldt, inden produktet og ordineres og udleveres:

- specifik testning af patienten med henblik på at sikre overholdelse af nøje definerede kliniske kriterier
- patienten skal skriftligt bekræfte modtagelsen og at have forstået oplysningerne om produktet
- produktet må kun være tilgængeligt for kvalificerede kirurger med specialuddannelse i ACI-proceduren for Spherox, og det er derfor begrænset til behørigt specialiserede hospitaler og klinikker.
- Foranstaltninger til at sikre sporbarheden af produktet og garantere identifikation af patienten og produktet ved hvert trin.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Pose

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spherox, suspension til implantation, 10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup>  
sfæroider af humane autologe matrixassocierede chondrocytter

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dette lægemiddel indeholder et specifikt antal sfæroider af humane autologe matrixassocierede chondrocytter, afhængigt af defektens størrelse (10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup>).

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestof: natriumchlorid.

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension til implantation.

*Hvis applikationssystemet co.fix 150 mm er indre emballage:*

{ 1 or 2 } applikationssystem{er} co.fix 150 mm indeholdende {antal sfæroider} sfæroider i et sterilt rør

*Hvis sprøjte er indre emballage:*

1 sprøjte indeholdende {antal sfæroider} sfæroider i et sterilt rør

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intraartikulær anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

## 8. UDLØBSDATO

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} klokken {klokkeslæt} CET

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares mellem 1 °C og 10 °C, må ikke nedfryses, må ikke bestråles. Åbn ikke den ydre emballage før brug for at forhindre mikrobiologisk kontaminering.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder menneskeceller. Ikke anvendt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer om håndtering af materiale fra menneskelig oprindelse mennesker.

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CO.DON GmbH, Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig, Tyskland  
Tlf.: +49 341 99190 200, fax: +49 341 99190 309, e-mail: info@codon.de

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

*Hvis applikationssystemet co.fix 150 mm er indre emballage:*  
EU/1/17/1181/001

*Hvis sprøjte er indre emballage:*  
EU/1/17/1181/002

## 13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Patientens navn, patientens ID: {patientens navn}, {patientens ID}  
Batch {batchnummer}

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN SEKUNDÆRE EMBALLAGE**

**RØR TIL APPLIKATIONSSYSTEM CO.FIX 150 MM ELLER SPRØJTE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Spherox, suspension til implantation, 10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup>

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Til intraartikulær anvendelse

**3. UDLØBSDATO**

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} klokken {klokkeslæt} CET

**4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

{patientens ID (inklusive batchnummeret)}

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

*Hvis applikationssystemet co.fix 150 mm er indre emballage:*  
{1 or 2} applikationssystem{er} co.fix 150 mm i et sterilt rør

*Hvis sprøjte er indre emballage:*  
1 sprøjte i et sterilt rør

**6. ANDET**

Udelukkende til autolog anvendelse.

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**APPLIKATIONSSYSTEM CO.FIX 150 MM ELLER SPRØJTE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

*Applikationssystem co.fix 150 mm:*

Spherox, suspension til implantation, 10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup>

*Sprøjte:*

Spherox, suspension til implantation, 10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup>

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Til intraartikulær anvendelse

**3. UDLØBSDATO**

*Applikationssystem co.fix 150 mm:*

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} klokken {klokkeslæt} CET

*Sprøjte:*

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} klokken {klokkeslæt} CET

**4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

{Batchnummer}

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

{Antal sfæroider} sf.

**6. ANDET**

Udelukkende til autolog anvendelse.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Spherox, suspension til implantation, 10-70 sfæroider/cm<sup>2</sup> sfæroider af humane autologe matrixassocierede chondrocytter

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller fysioterapeuten, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Spherox
3. Sådan skal du bruge Spherox
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Spherox er et lægemiddel, der anvendes til at **reparere skader på brusken i knæet** hos voksne og unge, hvor knoglerne i leddet er udvoksede. Brusk er et hårdt, glat lag i leddene, på knoglernes endeflade. Det beskytter knoglerne og gør, at vores led arbejder gnidningsfrit. Spherox anvendes til voksne eller unge, hvis knogler er udvoksede, når brusken i knæleddet er beskadiget, for eksempel af en akut skade, såsom et fald, eller slitage som følge af langvarig forkert vægtbelastning af leddet. Spherox anvendes til at behandle defekter op til 10 cm<sup>2</sup> i areal.

Spherox består af såkaldte sfæroider. En sfæroide ligner en lille perle og er dannet af bruskceller og bruskmateriale fra din egen krop. For at fremstille sfæroiderne tages et lille stykke brusk fra et af dine led ved et lille indgreb. Det dyrkes derefter i laboratoriet for at fremstille lægemidlet. Sfæroiderne implanteres kirurgisk i det beskadigede bruskområde og sætter sig fast på den beskadigede del. De forventes efterhånden at reparere skaden med sund og velfungerende brusk.

#### 2. Det skal du vide, før du får Spherox

##### Brug ikke Spherox

- hvis knoglerne i knæleddet ikke er udvoksede
- hvis du har fremskreden betændelse af led og knogler med beskadigelse af det berørte led (slidgigt)
- hvis du er smittet med HIV (virusset der er årsag til AIDS), hepatitis B-virus eller hepatitis C-virus

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du får Spherox, hvis du har andre ledproblemer eller er overvægtig, da det kan påvirke, at resultatet bliver mindre vellykket.

Spherox bør fortrinsvis implanteres i et ellers raskt led. Andre ledproblemer bør rettes før implantation af Spherox eller på tidspunktet for implantationen.

Efter behandlingen kan der forekomme blødning i knæledet og muligvis i det omkringliggende område, især hvis du har en øget tendens til blødning, eller hvis blødningen under behandlingen ikke kunne stoppes helt. Lægen vil i forvejen kontrollere risikoen for, om du kan opleve en blødning efter behandlingen. Hvis det er tilfældet, vil du få medicin til at sænke blødningsrisikoen efter behandlingen.

### Rehabiliteringsprogram

Følg rehabiliteringsprogrammet nøje efter implantationen. Genoptag **ikke fysisk aktivitet, før lægen instruerer dig** om det. For tidlig genoptagelse af fysisk aktivitet kan nedsætte fordelene ved Spherox og bevirke, at behandlingen ikke virker så længe.

### Andre tilfælde, hvor Spherox ikke kan leveres

Selv om du allerede har fået udtaget et stykke brusk, kan det ske, at du ikke kan behandles med Spherox. Dette kan skyldes, at den udtagne brusk ikke er af tilstrækkelig kvalitet til at produktet kan fremstilles. Lægen kan være nødt til at vælge en anden behandling til dig.

### **Børn og unge**

Spherox **må ikke anvendes** til børn eller unge, hvor knoglerne i leddet ikke er udviklede.

### **Brug af anden medicin sammen med Spherox**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

### **Graviditet og amning**

Anvendelse af Spherox **frarådes** til gravide eller ammende kvinder, da det anvendes ved operation. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Operationen for at implantere dette lægemiddel vil i væsentlig grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Din mulighed for at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan være begrænset i rehabiliteringsperioden. Følg nøje anvisningerne fra lægen eller fysioterapeuten.

## **3. Sådan skal du bruge Spherox**

Spherox kan kun implanteres af en speciallæge på en klinik og må kun anvendes hos den patient, som det er fremstillet til.

### ***Behandling med Spherox sker i to trin:***

#### **Besøg 1:**

#### **Vurdering af beskadigelsen af brusken, prøvetagning og blodprøvetagning**

Ved det første besøg vil lægen undersøge beskadigelsen af brusken i dit knæ ved en undersøgende operation. Dette gøres normalt ved en kikkertoperation gennem meget små snit ved hjælp af et særligt instrument, der giver mulighed for at se ind i knæet (artroskopi).

Hvis Spherox er egnet til dig, vil lægen tage en **lille bruskeprøve fra dit led**. Det vil mest sandsynligt være fra det samme knæled, som skal behandles. Fra denne prøve ekstraheres dine bruskeceller i laboratoriet og dyrkes derefter til fremstilling af de sfæroider, som Spherox består af. Denne proces varer 6-8 uger.



## **Besøg 2: Implantation af Spherox**

Ved en til operation implanteres Spherox i området med det beskadigede brusk i knæet. Dette kan ligeledes udføres ved en kikkertoperation.

### **Rehabilitering**

For at dit knæled kan komme sig godt, skal du følge et individuelt rehabiliteringsprogram. Dette kan vare op til et år. Det får du besked om af lægen eller fysioterapeuten.

**Meget vigtigt:** Følg nøje lægens og fysioterapeutens anvisninger. Hvis du ikke **følger rehabiliteringsplanen**, er der større risiko for, at behandlingen mislykkes. Vær meget forsigtig, når du bøjer og belaster det behandlede led. I løbet af rehabiliteringsperioden kan du efterhånden belaste leddet mere og mere. Hvor hurtigt dette går, afhænger f.eks. af din vægt og omfanget af beskadigelsen af brusken. Afhængigt af tilstanden af det behandlede knæled skal du muligvis have en skinne på.

Spørg lægen eller fysioterapeuten, hvis du har flere spørgsmål om behandling med Spherox.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne efter implantation af Spherox skyldes hovedsagelig operationen. Disse registrerede bivirkninger, enten forårsaget af lægemidlet eller operationen, var i de fleste tilfælde ikke alvorlige.

**Hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger, skal du straks kontakte din læge:**

- allergi (hypersensitivitet) (en eller flere af følgende symptomer kan forekomme: hudrødme, hævelse af det behandlede område, lavt blodtryk, vejrtrækningsbesvær, hævet tunge eller hals, svag, hurtig puls, kvalme, opkastning, diarré, svimmelhed, besvimelse og feber)
- blodprop i en vene (en eller flere af følgende symptomer kan forekomme: hævelse i benet, smerter og varmekølehed i benet)

### **Andre bivirkninger**

Bivirkningerne kan optræde med følgende hyppigheder:

**Almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- væskeansamling i knæet
- knæ smerter
- hævelse af knæet
- ophobning af overskydende væske i knoglemarven
- smerter.

**Ikke almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- øget størrelse af bruskcellerne, opblødning af brusken. **Du kan bemærke symptomer, for eksempel hævelse eller smerter i vævet rundt om knæet.**
- knirkende lyde i knæet
- låsning af knæet

- gangbesvær
- der kan forekomme en klump af væv i knæet, fragment af brusk eller knogle, der flyder frit rundt i knæleddet. ***Du kan bemærke symptomer, for eksempel en smertefri stor hævelse af det behandlede knæ, pludselige smerter eller problemer med at bevæge det behandlede knæ.***
- bruskcellerne i Spherox overlever ikke, så de vokser ikke
- alle former for skader på brusken i knæet
- ledbåndslidelse
- senebetændelse
- muskelsvaghed
- smerter forrest i knæet eller i knæskallen
- hævelse af det behandlede ben som følge af blokering af gennemstrømningen af vævsvæske via lymfekarrene
- smerter i arvæv
- blokering af et blodkar i lungen
- betændelse af det indre lag af ledkapslen

**Sjælden:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- forstyrrelse af knogledannelsen, knoglevævsdød, knogledannelse udenfor skelettet. ***Du kan bemærke symptomer, for eksempel hævelse eller smerter i vævet rundt om knæet.***
- infektion på implantationsstedet
- betændelse i knæleddet forårsaget af bakterier eller svampe
- hel eller delvis løsning af vævet under knoglen og den omgivende brusk
- betændelse i knoglemarven forårsaget af bakterier eller svampe
- betændelse i huden og/eller i blødvævet forårsaget af bakterier eller svampe
- smerter under knæskallen forårsaget af betændelse i bløddele
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i vener i forbindelse med dannelse af en blodprop tæt på hudoverfladen (symptomer: f.eks. rødme og/eller varmfornemmelse i huden langs venen, ømhed og smerter)
- helingskomplikationer på behandlingsområdet
- genåbning af et lukket sår
- blå mærker

**Meget sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10,000 personer

- utilpashed

**Ikke kendt:** hyppigheden kan ikke bestemmes

- for kraftig dannelse af arvæv i knæleddet og/eller i det omgivende blødvæv
- infektion i lungerne

### Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen eller fysioterapeuten, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du kan desuden indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale indberetningssystem**, der er anført i [Appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Dette produkt vil blive opbevaret forsvarligt af det læger og sygeplejersker på hospitalet, hvor du vil få lægemidlet, og opbevaringsinstruktionerne for det er følgende:

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Opbevares og transporteres nedkølet (1 °C til 10 °C).

Må ikke nedfryses. Må ikke bestråles.

Undgå at åbne den ydre emballage før brug for at undgå mikrobiel kontaminering.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Spherox indeholder:

- Det aktive stof i Spherox er sfæroider, der består af bruskceller og bruskmateriale udvundet fra din egen krop.  
Spherox indeholder 10-70 sfæroider pr cm<sup>2</sup> af bruskdefekten.
- Det andet indholdsstof er natriumchlorid, der anvendes som transportvæske.

### Udseende og pakningsstørrelser

Suspension til implantation.

Spherox indeholder såkaldte sfæroider, der består af levende bruskceller med en ikkecellulær del til reparation af bruskdefekter. Sfæroiderne ligner små hvide til let gullige perler. De transporteres i en klar, farveløs opløsning. Spherox leveres til lægen i en beholder klar til anvendelse. Beholderen kan være en sprøjte eller et særligt påføringssystem, der kaldes co.fix, som er et kateter (snæver slange) med en skaftlængde på 150 mm.

Applikatoren co.fix 150 er pakket i et sterilt rør og desuden beskyttet af en ekstra pose.

Den fyldte sprøjte er pakket i et sterilt rør og desuden beskyttet af en ekstra pose.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d,  
04103 Leipzig, Tyskland  
Tlf.: +49 341 99190 200  
Fax: +49 341 99190 309  
E-mail: [info@codon.de](mailto:info@codon.de)

### Fremstiller

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow, Tyskland

### Denne indlægsseddel blev senest revideret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.