

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spherox 10–70 sfäroider/cm² suspension för implantation

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Sfäroider av humana autologa matrixassocierade kondrocyter för implantation, suspenderade i fysiologisk natriumkloridlösning.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Sfäroider är sfäriska aggregat av *ex vivo*-expanderade humana autologa kondrocyter och självsyntetiserad extracellulär matrix.

Varje förfylld spruta eller applikator innehåller ett visst antal sfäroider i enlighet med den defektstorlek (10–70 sfäroider/cm²) som ska behandlas.

En fullständig förteckning över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Suspension för implantation.

Vita till gulaktiga sfäroider av matrixassocierade autologa kondrocyter i en klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reparation av symtomatiska ledbruskdefekter i den femurkondyl och patella (International Cartilage Repair Society [ICRS] grad III eller IV) med defektstorlek upp till 10 cm² hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Spherox är endast avsett för autolog användning. Det måste administreras av en ortopedspecialist och på en vårdinrättning.

Dosering

10–70 sfäroider appliceras per kvadratcentimeter defekt.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Spherox för barn i åldern 15 till 18 år har inte fastställts.

Säkerhet och effekt för Spherox för barn under 15 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Säkerhet och effekt för Spherox för patienter i åldern över 50 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För intraartikulär användning.

Spherox administreras till patienter genom intraartikulär implantation.

Implantationen måste genomföras under ett kirurgiskt ingrepp (artroskopi eller mini-artrotomi är att föredra). En debridering av det defekta området är nödvändig. Den subkondrala plattan får inte skadas. Sfäroiderna tillhandahålls i en förfylld spruta eller applikator (stamlängd 150 mm (co.fix 150)). Sfäroider ska appliceras jämnt på defektbädden och vid behov spridas över hela det defekta området med hjälp av kirurgiska instrument. Sfäroiderna självhäftar inom 20 minuter mot defektbädden. Operationssåret kan tillslutas efteråt utan något ytterligare skydd över det behandlade området (såsom en periostal lambå), eller någon fixering av sfäroiderna med hjälp av fibrinlim. Behandling av defektstorlekar upp till 10 cm² är möjlig för både enstaka och närliggande defekter (kombinerat område).

Patienter som behandlas med Spherox måste genomgå ett specifikt rehabiliteringsprogram (se avsnitt 4.4). Programmet kan ta upp till ett år beroende på läkarens rekommendation.

För information om beredning och hantering av Spherox, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Patienter med en inte helt sluten epifystillväxtplatta i den drabbade leden.
- Primär (generaliserad) osteoartrit.
- Avancerad osteoartrit i den drabbade leden (överskridande grad II enligt Kellgren och Lawrence).
- Infektion med hepatit B-virus (HBV), hepatit C-virus (HCV) eller HIV I/II-virus.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Spherox är ett autologt läkemedel och får inte ges till någon annan patient än donatorn.

Kontrollera före användningen om patientens namn motsvarar uppgifterna om patienten/donatorn i fraktdokumentet och produktmärkningen. Det är även nödvändigt att kontrollera om korrekt löpnummer (lotnummer) står på primärförpackningen.

Spherox får inte appliceras om primär- eller sekundärförpackningen är skadad och därför inte är steril.

Applicering av Spherox hos patienter med broskdefekter utanför knäleden rekommenderas inte. Säkerhet och effekt för Spherox för patienter med broskdefekter utanför den femorala kondylen och knäskålen har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda försiktighetsåtgärder

Behandling av patienter med lokala inflammationer eller akuta samt aktuella ben- eller ledinfektioner ska tillfälligt skjutas upp tills det är dokumenterat att patienten har återhämtat sig från infektionen.

I de pivotala studierna av Spherox uteslöts patienter med tecken på kroniska inflammationssjukdomar.

Samtidiga ledproblem såsom tidig osteoartrit, subkondrala broskdefekter, ledinstabilitet, lesioner i ligament eller menisk, onormal viktfordelning i leden, varus- eller valgusfelställning, felställning i

knäleden samt metaboliska, inflammatoriska, immunologiska eller neoplastiska sjukdomar i den drabbade leden kan potentiellt medföra komplikationer. Obehandlat benödem som motsvarar den broskdefekt som ska behandlas kan försämra ingreppets resultat. Om så är möjligt ska samtliga ledproblem åtgärdas före eller senast vid tiden för Spherox-implantationen.

Vid beslut om motstående defekter ("kissing lesions" större än ICRS grad II) måste graden av överlappning och placeringen av leddefekterna beaktas.

Postoperativ hemartros uppstår främst hos patienter med predisposition för blödning eller för låg kirurgisk blödningskontroll. Patientens hemostatiska funktioner ska screenas före operation. Trombosprofylax ska tillföras i enlighet med lokala riktlinjer.

Applicering av Spherox hos patienter med kraftigt övervikt rekommenderas inte.

Rehabilitering

Efter implantationen ska patienten följa ett lämpligt rehabiliteringsprogram. Fysisk aktivitet ska återupptas i enlighet med läkarens rekommendation. Alltför tidig och intensiv aktivitet kan äventyra transplantatet och tidslängden för den kliniska nyttan av Spherox.

Att patienten följer ett lämpligt rehabiliteringsprogram efter implantationen (gäller särskilt patienter med psykiska sjukdomar eller missbruk) ska säkerställas.

Fall där Spherox inte kan tillhandahållas

Om tillverkningen av sfäroiderna har misslyckats eller om kriterierna för frisättning inte har uppfyllts, t.ex. till följd av otillräcklig biopsikvalitet, kan inte läkemedlet tillhandahållas. Läkaren kommer att omedelbart informeras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Lokalt tillförda antibiotika eller desinfektionsmedel kan ha potentiellt toxiska effekter på ledbrosk och det rekommenderas inte att Spherox kommer i direkt kontakt med dessa ämnen.

I de pivotala studierna av Spherox uteslöts patienter om de genomgick medicinsk behandling med kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Kliniska uppgifter om exponerade graviditeter saknas för autologa kondrocyter eller sfäroider från autologa kondrocyter.

Spherox används för att reparera broskdefekter i leden och implanteras av denna anledning under ett kirurgiskt ingrepp, varför det inte rekommenderas för användning till gravida eller ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga data om möjliga effekter av behandling med Spherox på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det kirurgiska förfarandet kommer att ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även under rehabiliteringstiden kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner vara nedsatt till följd av sänkt rörlighet. Patienterna ska därför vända sig till sin behandlande läkare och strikt följa hans eller hennes råd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Under behandlingen med Spherox kan biverkningar uppstå som är förknippade med det kirurgiska ingreppet (implantation) eller med Spherox.

Biverkningar förknippade med Spherox

- Delaminering av transplantatet
- Hypertrofi

Biverkningar förknippade med ledkirurgi

- Ledutgjutning
- Ledsmärta

Tabell över biverkningar

Information är tillgänglig om biverkningar hos 177 patienter från pivotala kliniska prövningar.

Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens i tabell 1 nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter minskande svårighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Blodkärl	Mindre vanliga	Hematom, Ytlig tromboflebit, Djup ventrombos, Lymfödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledutgjutning, Ledsmärta, Ledsvullnad
	Vanliga	Ledkrepitation, Tendonit, Muskelsvaghet, Låsning i led, Patellofemoralt smärtsyndrom, Synovialcysta
	Mindre vanliga	Hypertrofi, Kondromalaci, Osteokondros, Osteonekros, Extraskeletal benvävsbildning.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta, Gånggrubbning
	Mindre vanliga	Obehag
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Ligamentskada
	Mindre vanliga	Suturrelaterad komplikation, Såröppning, Delaminering av transplantatet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Delaminering av transplantatet

Delaminering av transplantatet beskriver en partiell eller fullständig avlossning av den bildade vävnaden från det subkondrala benet och det omgivande brosket. En fullständig delaminering av transplantatet är en allvarlig komplikation som kan vara smärtsam. Riskfaktorer är i synnerhet avsaknad av behandling av samtidiga sjukdomar, såsom subkondralt benödem.

Hypertrofi av transplantatet

En symptomatisk hypertrofi av transplantatet kan ske under behandling med Spherox med smärta som följd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

I fall där den rekommenderade dosen överskreds signifikant (upp till 170 sfäroider/cm² i en prövarinitierad prövning med en uppföljningsperiod på 12 månader) sågs inga negativa effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Autolog kondrocytimplantation (ACI) baseras på borttagningen av patientens egna kondrocyter som isolerats från friskt brosk, deras odling *in vitro* och deras efterföljande implantation i broskdefekten. Spherox odlas och planteras som tredimensionella sfäroider.

Klinisk effekt

Spherox har funnits sedan 2004 för namngivna patienter för behandling av broskdefekter som klassificerats som Outerbridge grad 3 eller 4 eller ICRS grad III eller IV (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Främst har patienter med broskdefekter i knät behandlats.

Spherox har analyserats i en prospektiv, randomiserad, okontrollerad, öppen klinisk fas II-multicenterstudie med 75 patienter med fokala broskdefekter (ICRS grad III eller IV) i knät med en defektstorlek på 4–10 cm². Tjugofem patienter behandlades med 10–30 sfäroider/cm² defekt, 25 med 40–70 sfäroider/cm² defekt och 25 med 3–7 sfäroider/cm² defekt. ITT-populationen (intention-to-treat) bestod av 73 patienter. Den genomsnittliga patientåldern var 34 år (intervall på 19 till 48 år) med ett genomsnittligt kroppsmasseindex (BMI) på 25,2. I samtliga 3 dosgrupper kunde en signifikant förbättring ($\alpha < 0,05$) av KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) ses efter 12, 24, 36 och 48 månader jämfört med före behandling. I ”samtliga dosgrupper” steg genomsnittligt totalt KOOS under det första året efter behandling från $57,0 \pm 15,2$ till $73,4 \pm 17,3$ på en skala från 0 (sämst) till 100 (bäst) och fortsatte stiga något, och nådde $74,6 \pm 17,6$ efter 18 månader, $73,8 \pm 18,4$ efter två år, $77,0 \pm 17,8$ efter tre år och $77,1 \pm 18,6$ efter fyra år. Förändringarna inom varje dosgrupp var av liknande storlek, och de tre analyserna mellan grupperna (parvisa) avslöjade inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna.

Ytterligare patientpoäng, t.ex. IKDC (International Knee Documentation Committee; subjektiv bedömning av knät) och Lysholm-poäng visade också efter 12, 24, 36 och 48 månader en signifikant förbättring jämfört med värdet före behandling.

Resultaten från magnetisk resonanstomografi (MR) i enlighet med MOCART-poängsystemet (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) (0 = sämst resultat; 100 = bäst resultat) visade en förbättring inom de första 48 månaderna från 59,8 vid besök 2 (3 månader efter behandling) upp till 73,9 poäng i gruppen av patienter som behandlades med 3–7 sfäroider/cm² defekt, från 64,5 vid besök 2 upp till 78,0 poäng i dosgruppen av 10–30 sfäroider/cm² defekt, och från 64,7 vid besök 2 upp till 74,3 poäng i dosgruppen av 40–70 sfäroider/cm² defekt.

Dessutom pågår en prospektiv, randomiserad, okontrollerad, klinisk fas III-multicenterstudie. Syftet med studien är att jämföra effekt och säkerhet hos behandlingen av broskdefekter (1 till mindre än 4 cm²) vid knäledens femorala kondyl med Spherox och mikrofrakturbehandling under en period av 5 år. Pivotala effektdata baserades på en interimanalys 12 månader efter behandling. En ytterligare statistiska bedömning utfördes 24 månader efter behandling.

Behandlingsgrupperna balanserades avseende storlek, demografi och sjukdomsbakgrund. I analyspopulationen ingick 102 patienter (41 kvinnor, 61 män) med en genomsnittlig ålder av 37 år (intervall mellan 18 och 49 år) och ett genomsnittligt kroppsmasseindex (BMI) på 25,8. Defektstorlekarna varierade mellan 0,5 och 4 cm². ICRS-graderna var främst IV A, följt av IIIB och IIIA (56, 23 respektive 10 patienter). Ingen av patienterna hade fått tidigare behandling med mikrofraktur för sin lesion mindre än ett år före screening.

Bedömningen av ”totalt KOOS” för populationen visade att båda behandlingarna gav en statistiskt signifikant förbättring jämfört med baseline (dagen före artroskopi). För patienterna som behandlades med Spherox steg genomsnittligt totalt KOOS (skala på 0–100 ± SD) från 56,6 ± 15,4 vid baseline till 78,7 ± 18,6 vid uppföljningsbesöket 12 månader efter behandling och förbättrades fram till besöket vid 24 månader och nådde 81,5 ± 17,3. För patienterna som behandlades genom mikrofraktur steg genomsnittligt totalt KOOS från 51,7 ± 16,5 till 68,1 ± 18,6 efter 12 månader och 72,6 ± 19,5 efter 24 månader (p < 0,0001 i båda fallen). Vad gäller analysen mellan grupper klarade behandlingen med Spherox testet av ”non-inferiority” (inte sämre än) jämfört med mikrofraktur (Δ på 5,7 med en lägre koncentration av KI lika med –1,0 vid bedömningen vid 12 månader respektive Δ på 6,1 med en lägre koncentration av KI lika med –0,4 vid bedömningen vid 24 månader). Den totala MOCART-poängen 3, 12, 18 och 24 månader efter behandlingen skiljde sig inte i någon större grad mellan de två behandlingsgrupperna.

IKDC-delresultaten samt resultaten från IKDC:s formulär för aktuell hälsobedömning och den modifierade Lysholm-poängen avslöjade också totala förbättringar från baseline i båda behandlingsgrupperna med något bättre numeriska resultat i Spherox-gruppen men utan statistisk signifikans.

Ytterligare uppföljningsbedömningar på upp till 5 år kommer att utföras för att skapa långsiktiga effektdata för behandling med Spherox.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Till följd av Spherox egenskaper och avsedda kliniska användning kan inte konventionella studier om farmakokinetik, upptag, distribution, metabolism och eliminering tillämpas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sfäroider som producerats *ex vivo* implanterades i möss (subkutan implantation av broskexplantat med humana sfäroider) eller i minigris (autologa sfäroider implanterade i broskdefekter). Inga tecken sågs på inflammation, synovit, infektioner, avstötning, hypertrofi eller immunotoxicitet, tumorigenitet eller biodistribution.

En undersökning i enlighet med god laboratorised (GLP) av biodistribution och tumorigenitet i NSG-möss visade inga tecken på biodistribution och/eller migration från implanterade humana sfäroider. Ingen misstanke om potentiell tumorigenitet eller ökad prevalens av tumörer till följd av

implanterade sfäroider observerades. I en studie på får sågs heller ingen biodistribution efter injektion av sfäroider i knäleden.

Detta tyder på att det inte finns några risker vid användning av sfäroider på människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

72 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid temperaturer mellan 1 °C och 10 °C

Får ej frysas.

Får ej bestrålas.

Öppna inte den yttre förpackningen före användningen för att förhindra mikrobiell kontaminering.

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

Sfäroiderna tillhandahålls i en applikator eller förfylld spruta som primärförpackningsenhet.

Applikatorn (stamlängd 150 mm (co.fix 150)) är förpackad i en steril tub och dessutom omgiven av en extra påse. En tub kan innehålla högst två co.fix 150. Katetern i applikatorn är tillverkad av termoplastisk polyuretan, förseglingspluggen på ena sidan av akrylnitrilbutadienstyren och en silikonpropp på andra sidan. Applikatorn levereras med ett appliceringsinstrument (steril injektionsspruta).

Den förfyllda sprutan består av ett luer-lås, en förseglingsring och en skyddshatt. Den är förpackad i en steril tub med ett skruvlock och dessutom omgiven av en extra påse. Alla delar av den förfyllda sprutan är gjorda av polypropen, medan förseglingsringen är av isopren. Silikonolja tjänar som smörjmedel. Den förfyllda sprutan levereras med ett appliceringsinstrument (kanyl eller filterstam).

Förpackningsstorlekar

Antalet levererade primärförpackningsenheter beror på typen av primärförpackningsenhet och antalet sfäroider som behövs för den specifika defektstorleken (10–70 sfäroider/cm²).

En applikator har en maximal kapacitet av 60 sfäroider i en volym av upp till 200 mikroliter fysiologisk natriumkloridlösning.

En förfylld spruta har en maximal kapacitet av 100 sfäroider i en volym av upp till 1 000 mikroliter fysiologisk natriumkloridlösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Om primär- eller sekundärförpackningen är skadad och därför inte är steril ska Spherox inte appliceras.

Överblivna sfäroider får inte förvaras för senare applicering.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CO.DON AG
Warthestrasse 21
14513 Teltow
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2018

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

CO.DON AG
Warthestr. 21
14513 Teltow
TYSKLAND

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

CO.DON AG
Warthestr. 21
14513 Teltow
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Spherox i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om innehållet och utformningen av utbildningsprogrammet och ett kontrollerat

distributionssystem, inräknat kommunikationsmedier, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

De främsta målen för utbildningsprogrammet är att ge kirurger och annan hälso- och sjukvårdspersonal utbildning om korrekt inköp, förvaring, hantering och administrering av Spherox.

I varje medlemsstat där Spherox marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att alla kirurger och annan hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva och administrera läkemedlet har tillgång till utbildningsmaterialet, inräknat:

- Produktresumén
- Utbildningsmaterial för kirurger och utbildningsmaterial för annan hälso- och sjukvårdspersonal
- Förskrivarens checklista
- Formulär för dokumentation

- **Utbildningsmaterialet för kirurger och operationspersonal** ska innehålla följande centrala delar:
 - Information om Spherox, inräknat den för närvarande godkända indikationen och den rättsliga grunden.
 - Detaljerad beskrivning av förfarandet för biopsitagning och för administrering, implantationen genom artrotomi av knäled och uppföljningsprotokollet.
 - Förberedelse av patienten inför förfarandet och efterföljande övervakning.
 - Information om att det officiellt måste bekräftas att utbildning har genomförts före biopsin.
 - Vikten av att fylla i checklistan.
 - Rekommendationer om rehabilitering efter biopsi och efter transplantation.

- **Utbildningsmaterialet för annan hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande centrala delar:
 - Information om Spherox, inräknat den för närvarande godkända indikationen och den rättsliga grunden.
 - Information om att donatorer måste screenas för hepatit B, hepatit C, hiv och syfilis.
 - Detaljerad beskrivning av hanteringen av biopsitagningen och av läkemedlet, delar av förberedelsen inför implantationen, schemat för patientuppföljningen och den rekommenderade fysioterapin.
 - Information om att det officiellt måste bekräftas att utbildning har genomförts före biopsin.

- **Förskrivarens checklista** ska innehålla följande centrala meddelanden:
 - Bekräftelse att patienten som får läkemedlet är den rätta patienten som får det passande läkemedlet.
 - Bekräftelse av rätt sida för implantationen.

- En hänvisning till att patienten har informerats och förstår nyttan och riskerna med läkemedlet och de förknippade förfarandena.

I varje medlemsstat där Spherox marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att det finns ett system för att kontrollera tillgången till läkemedlet utöver den kontrollnivå som garanteras genom rutinmässiga riskminimeringsåtgärder. Följande krav måste vara uppfyllda innan läkemedlet förskrivs och lämnas ut:

- Specifik testning och undersökning av patienten för att säkerställa efterlevnad av strikt definierade kliniska kriterier.
 - Patienten ska dokumentera mottagandet av informationen om läkemedlet och att den har förståtts
 - Läkemedlet kommer bara att finnas tillgängligt för kirurger som har rätt att förskriva och administrera Spherox.
 - Åtgärder för att säkerställa läkemedlets spårbarhet och garantera identifieringen av: patientdata; diagnos som leder till behandlingen; information om biopsin inräknat operationsdatum, rapporterade biverkningar under förfarandet och kvalitet på biopsin; information om implantatet, inräknat alla kontroller inom processen och slutliga läkemedelskontroller.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Effektstudie efter godkännandet för försäljning (PAES): 60 månaders uppföljningsdata för studiekod 16 HS 13.</p> <p>För att utvärdera den långsiktiga effekten av och säkerhet hos Spherox mot mikrofraktur hos patienter med broskdefekter i knät med en defektstorlek mellan 1 och < 4 cm², ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten från den pågående prospektiva, randomiserade, öppna multicenterstudien.</p>	<p>Interimsrapporter:</p> <p>Ska lämnas in årligen</p> <p>Slutlig studierapport:</p> <p>01-mar-2021</p>
<p>Att utföra en prospektiv processvalideringsstudie efter godkännande för försäljning med hjälp av tillverkningsstatser som framställts med en välkontrollerad process och samla in kvalitetsdata från ett tillräckligt antal tillverkningsstatser för att påvisa konsistens, kvalitet och genetisk stabilitet hos cellerna i det färdiga läkemedlet. På grundval av processvalideringsstudien ska kontroller som används i processen granskas och acceptanskriterierna stramas åt i</p>	<p>April 2019</p>

enlighet med detta för tillverkningsprocessen för P0-odlingstid, total odlingstid i monolager, tid för sfäroid odling och mängd synoviala föreningar.	
---	--

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Påse

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spherox 10–70 sfäroider/cm² suspension för implantation
sfäroider av humana autologa matrixassocierade kondrocyter

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

Detta läkemedel innehåller ett specifikt antal sfäroider av humana autologa matrixassocierade kondrocyter i enlighet med defektstorleken (10–70 sfäroider/cm²).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: natriumklorid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Suspension för implantation.

Om appliceringssystem co.fix 150 mm används som primärförpackningsenhet:

{ 1 eller 2 } appliceringssystem co.fix 150 mm som innehåller { antal sfäroider } sfäroider i en steril tub

Om spruta används som primärförpackningsenhet:

1 spruta som innehåller { antal sfäroider } sfäroider i en steril tub

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intraartikulär användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {DD månad ÅÅÅÅ} vid {timmar} CET

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras mellan 1 °C och 10 °C, får ej frysas, får ej bestrålas, öppna inte den yttre förpackningen före användningen för att förhindra mikrobiell kontaminering.

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

Avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

CO.DON AG, Warthestrasse 21, 14513 Teltow, Tyskland
tfn: +49 (0)3328 43 46 0, fax: +49 (0)3328 43 46 43, e-post: info@codon.de

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Om appliceringssystem co.fix 150 mm används som primärförpackningsenhet:
EU/1/17/1181/001

Om spruta används som primärförpackningsenhet:
EU/1/17/1181/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Pt-namn, Pt-ID: {Patientnamn}, {Patient-ID}
Lot {tillverknings-satsnummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN SEKUNDÄRA FÖRPACKNINGEN

Tub

Appliceringssystem co.fix 150 mm
eller
Spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spherox 10–70 sfäroider/cm² suspension för implantation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intraartikulär användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {DD månad ÅÅÅÅ} vid {timmar} CET

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

{Patient-ID (inräknat tillverkningsnumret)}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Om appliceringssystem co.fix 150 mm används som primärförpackningsenhet:
{1 eller 2} appliceringssystem co.fix 150 mm i en steril tub

Om spruta används som primärförpackningsenhet:
1 spruta i en steril tub

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Appliceringssystem co.fix 150 mm
eller
Spruta

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Appliceringssystem co.fix 150 mm:
Spherox 10–70 sfäroider/cm² suspension för implantation

Spruta:
Spherox 10–70 sfäroider/cm² suspension för implantation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intraartikulär användning

3. UTGÅNGSDATUM

Appliceringssystem co.fix 150 mm:
EXP {DD månad ÅÅÅÅ} vid {timmar} CET

Spruta:
EXP {DD månad ÅÅÅÅ} vid {timmar} CET

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

{Tillverkningsnummer}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

{Antal sfäroider} sf

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Spherox 10–70 sfäroider/cm² suspension för implantation sfäroider av humana autologa matrixassocierade kondrocyter

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Spherox är och vad det används för

Spherox består av så kallade sfäroider. En sfäroid ser ut som en liten pärla gjord av broskceller och broskmaterial som hämtats från din egen kropp. Broskvävnad finns i varje led som ett hårt och glatt lager på ytan av skelettbenens ändar. Den skyddar skelettet och gör att dina leder kan röra sig smidigt. För att tillverka sfäroider tas ett litet broskprov från en del av en av dina leder vid en mindre operation, och odlas sedan i laboratoriet för att tillverka läkemedlet. Sfäroiderna implanteras kirurgiskt i det skadade broskområdet och fäster vid det skadade stället. De förväntas därefter med tiden reparera skadan med friskt och fungerande brosk.

Spherox används för att **reparera broskskador i knät** hos vuxna. Dessa skador kan orsakas av en akut skada, till exempel ett fall. De kan också orsakas av upprepad skada, såsom långvarig felaktig viktbelastning av leden. Spherox används vid behandling av skador upp till 10 cm² i storlek.

2. Vad du behöver veta innan du får Spherox

Använd inte Spherox

- om benen i leden inte har slutat växa
- om du har en framskriden led- och beninflammation med nedbrytning i den drabbade leden (osteoartrit)
- om du är infekterad med hiv (viruset som orsakar aids), hepatit B-virus eller hepatit C-virus

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Spherox om du har några andra ledproblem eller övervikt, eftersom detta kan försämra ingreppets resultat.

Spherox ska helst implanteras i en i övrigt frisk led. Andra ledproblem ska åtgärdas före eller vid tiden för Spherox-implantationen.

Rehabiliteringsprogram

Följ rehabiliteringsprogrammet strikt efter implantationen. Återuppta **fysisk aktivitet endast efter instruktion från** din läkare. Att alltför tidigt återuppta en intensiv aktivitet kan minska nyttan och varaktigheten av Spherox.

Andra fall där Spherox inte kan tillhandahållas

Även om broskprovet redan har tagits kan det hända att du inte kan behandlas med Spherox. Detta kan ske när det tagna provet inte håller tillräckligt hög kvalitet för att tillverka läkemedlet. Din läkare kan eventuellt välja en alternativ behandling för dig.

Barn och ungdomar

Spherox **rekommenderas inte** till barn eller ungdomar **under 18 år**.

Andra läkemedel och Spherox

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

Spherox **rekommenderas inte** till gravida eller ammande kvinnor, eftersom det appliceras under kirurgi. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta kirurgiska ingrepp har påtaglig effekt på din förmåga att framföra och använda maskiner. Körförmågan och förmågan att använda maskiner kan vara nedsatt under rehabiliteringstiden. Följ råden från din läkare eller sjukgymnast noga.

3. Hur du använder Spherox

Spherox kan endast implanteras av en specialistläkare på en vårdinrättning och får bara användas till den patient som den har förberetts för.

Behandlingen av vuxna med Spherox är ett förfarande i två steg:

Besök 1:

Utvärdering av broskdefekten, prov- och blodtagning

Vid det första besöket kommer läkaren att utvärdera din broskdefekt under en undersökande operation. Detta utförs vanligtvis som titthålskirurgi genom mycket små incisioner (snitt), med hjälp av ett specialinstrument för att se inuti knät (artroskopi).

Om Spherox är lämpligt för dig, tar läkaren ett litet **broskprov från din led**. Dina broskceller utvinns från detta prov i ett laboratorium och odlas därefter för att skapa de sfäroider som utgör Spherox. Detta förfarande tar omkring 6–8 veckor.

Besök 2: Spherox-implantation

Spherox implanteras i broskdefekten i leden under nästa operation. Detta kan också utföras genom titthålskirurgi.

Rehabilitering

För att din led ska kunna återhämta sig fullständigt kommer du att få följa ett individuellt rehabiliteringsprogram. Detta kan ta upp till ett år. Din läkare eller sjukgymnast kommer att ge dig råd.

Mycket viktigt: Följ rekommendationerna från din läkare och sjukgymnast noga. Risken för att behandlingen inte lyckas kan öka om du inte **följer ditt rehabiliteringsprogram**. Var mycket försiktig när du böjer och belastar din behandlade led. Under rehabiliteringstiden kommer du att gradvis kunna lägga allt mer vikt på leden. Hur snabbt detta sker beror till exempel på din kroppsvikt och på broskdefektens storlek. Beroende på den behandlade leden kan du behöva bära en skena.

Vänd dig till din läkare eller sjukgymnast om du har ytterligare frågor om behandlingen med Spherox.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar som uppstår efter implantationen av Spherox är oftast förknippade med operationen. I allmänhet är dessa biverkningar ganska lindriga och försvinner under de första veckorna efter operationen.

Om du får någon av följande allvarliga biverkningar, ska du omedelbart kontakta en läkare:

- överkänslighet (allergi) (symtom: t.ex. hudreaktioner, lågt blodtryck, sammandragning av luftvägarna, svullen tunga eller hals, svag och snabb puls, illamående, kräkningar, diarré, yrsel, svimning, feber)
- blodpropp i en djup ven (symtom: t.ex. svullnad, smärta, ökad värmekänsla i det drabbade området)

Andra biverkningar:

Biverkningar med följande frekvenser kan förekomma:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- ansamling av vätska i leden
- smärta i leden
- svullnad i leden

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- knastrande ljud i leden
- ligamentskada
- smärta
- seninflammation
- muskelsvaghet
- låsning i led
- nedsatt gångförmåga
- smärta i knä eller knäskål
- vävnadsklump som kan uppstå i leden

Mindre vanliga: kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer

- ökad storlek på broskcellerna, uppmjukning av brosk, problem med benbildning, död benvävnad, benbildning utanför skelettet. ***Du kan i detta fall notera symtom, t.ex. svullnad eller smärta i vävnaderna runt leden.***
- obehag
- problem som har att göra med såret
- återöppning av ett förslutet sår
- delvis eller fullständig avlossning av vävnad under benet och runt omkring brosket
- inre blödningar
- inflammation i vener kombinerat med bildningen av en blodpropp nära hudytan (symtom: t.ex. rodnad och/eller värmekänsla i huden längs med venen, ömhet, smärta)
- svullnad till följd av förhindrat vätskeflöde via lymfkärlen

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Spherox ska förvaras

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP”.

Förvaras och transporteras kallt (1 °C–8 °C).

Får ej frysas. Får ej bestrålas.

Öppna inte den yttre förpackningen före användningen för att förhindra mikrobiell kontaminering.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Spherox är sfäroider som består av broskceller och broskmaterial som härrör från din egen kropp.
Spherox innehåller 10–70 sfäroider per cm² av broskdefekten.
- Övrigt innehållsämne är natriumklorid som används som transportlösning.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Suspension för implantation.

Spherox innehåller så kallade sfäroider som består av levande broskceller med en icke-cellulär del för reparation av broskdefekter. Sfäroiderna ser ut som små vita till gulaktiga pärlor. De transporteras i en klar, färglös lösning. Spherox levereras till läkaren i en behållare och är klar för användning.

Behållaren kan vara en spruta eller ett särskilt appliceringssystem som kallas co.fix som är en kateter där stammens längd är 150 mm.

Applikatorn co.fix 150 är förpackad i en steril tub och dessutom omgiven av en extra påse.

Den förfyllda sprutan är förpackad i en steril tub och dessutom omgiven av en extra påse.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

CO.DON AG
Warthestrasse 21
14513 Teltow, Tyskland
Tel.: +49 3328 43460
Fax: +49 3328 434643
E-post: info@codon.de

Denna bipacksedel ändrades senast 06/2018.

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