

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Spherox 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> suspension pour implantation

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **2.1 Description générale**

Sphéroïdes de chondrocytes autologues humains pour implantation, associés à une matrice, en suspension dans une solution de chlorure de sodium isotonique.

### **2.2 Composition qualitative et quantitative**

Les sphéroïdes sont des agrégats sphériques de chondrocytes autologues humains cultivés *ex vivo* et de matrice extracellulaire auto-synthétisée.

Chaque seringue préremplie ou applicateur contient un nombre spécifique de sphéroïdes selon l'étendue de la lésion à traiter (10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension pour implantation.

Sphéroïdes de couleur blanche à jaunâtre de chondrocytes autologues associés à une matrice dans une solution claire et incolore.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stade III ou IV de la classification de l'International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]) de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> chez l'adulte et chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Spherox est uniquement réservé à un usage autologue. Il doit être administré par un chirurgien orthopédique spécialisé, dans un établissement médical.

#### Posologie

10 à 70 sphéroïdes sont appliqués par centimètre carré de lésion.

#### *Personnes âgées*

La sécurité et l'efficacité de Spherox chez les patients âgés de plus de 50 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Spherox chez les enfants et les adolescents dont le cartilage de croissance épiphysaire est encore ouvert au niveau de l'articulation affectées n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Administration par voie intraarticulaire.

Spherox est administré aux patients par implantation intraarticulaire.

Le traitement par Spherox est une procédure en deux étapes.

Pour la première étape, une biopsie doit être réalisée lors d'une intervention chirurgicale (de préférence une arthroscopie ou une mini-arthrotomie). Au cours de l'arthroscopie ou de l'arthrotomie, la lésion et les dimensions de la zone de cartilage lésée doivent être déterminées aussi précisément que possible. Après la biopsie, les cellules cartilagineuses seront mises en culture sur le site de fabrication jusqu'à obtenir la formation des sphéroïdes constituant Spherox. Le processus prend 6 à 8 semaines environ.

Pour la deuxième étape, l'implantation doit être réalisée lors d'une intervention chirurgicale (de préférence une arthroscopie ou une mini-arthrotomie). Un débridement de la zone lésée est requis. La plaque sous-chondrale ne doit pas être endommagée. Les sphéroïdes sont fournis dans une seringue préremplie ou dans un applicateur [longueur de tige 150 mm (co.fix 150)]. Les sphéroïdes doivent être appliqués de manière uniforme sur la surface lésée et, si besoin, répartis sur l'ensemble de la zone lésée à l'aide d'instruments chirurgicaux. Les sphéroïdes adhèrent d'eux-mêmes à la surface lésée en l'espace de 20 minutes. Ensuite, la plaie chirurgicale peut être refermée sans recouvrement supplémentaire de la zone traitée (par ex. par un lambeau périosté; une matrice), ni fixation des sphéroïdes au moyen d'une colle de fibrine. Les lésions de surface inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> éligibles au traitement sont les lésions uniques ainsi que les lésions multiples adjacentes (surface combinée).

Les patients traités par Spherox doivent suivre un programme spécifique de rééducation (voir rubrique 4.4). Ce programme peut durer jusqu'à un an, selon les recommandations du médecin.

Pour plus d'informations sur la préparation et la manipulation de Spherox, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

- Patients présentant un cartilage de croissance épiphysaire non entièrement fermé au niveau de l'articulation affectée.
- Arthrose primaire (généralisée).
- Arthrose avancée de l'articulation affectée (au-delà du stade II de Kellgren et Lawrence).
- Infection par le virus de l'hépatite B (HBV), le virus de l'hépatite C (HCV) ou le VIH I/II.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de préparations cellulaires doivent être respectées. Afin d'assurer la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après la date de péremption du produit.

#### Usage autologue

Spherox est un médicament destiné exclusivement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à un autre patient que le donneur. Spherox ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et les documents de transport ne correspondent pas à l'identité du patient. Le numéro de commande (numéro de lot) figurant sur le conditionnement primaire doit également être vérifié avant administration.

## Généralités

Spherox ne doit pas être appliqué si le conditionnement primaire ou secondaire est endommagé, donc non stérile.

L'application de Spherox n'est pas recommandée chez des patients présentant des lésions cartilagineuses situées ailleurs qu'au genou. La sécurité et l'efficacité de Spherox chez les patients qui présentent des lésions cartilagineuses en dehors du condyle fémoral et de la rotule n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Précautions d'emploi

Le traitement des patients présentant des inflammations locales ou aiguës, ainsi que des infections osseuses ou articulaires récentes, doit être temporairement différé jusqu'à ce que la résolution de l'infection soit démontrée.

Lors des études pivots sur Spherox, les patients ont été exclus s'ils présentaient des signes de maladies inflammatoires chroniques.

Les problèmes articulaires concomitants tels qu'une arthrose précoce, des lésions osseuses sous-chondrales, une instabilité articulaire, des lésions des ligaments ou du ménisque, une répartition anormale de la charge dans l'articulation, un défaut d'alignement en varus ou en valgus, un défaut d'alignement ou une instabilité de la rotule ainsi que des maladies métaboliques, inflammatoires, immunologiques ou néoplasiques de l'articulation affectée, sont des facteurs potentiels de complications. Un œdème de l'os non traité au niveau de la lésion cartilagineuse à traiter peut avoir des retombées négatives sur l'issue de l'intervention. Si possible, les problèmes articulaires concomitants devraient être corrigés avant ou au plus tard au moment de l'implantation de Spherox.

Concernant les lésions en miroir (lésions se faisant face plus étendues que le stade II de l'ICRS), la décision de traitement devra tenir compte du niveau de chevauchement et de la localisation des lésions dans l'articulation

Une hémarthrose post-opératoire se produit principalement chez des patients qui présentent une prédisposition aux hémorragies ou un mauvais contrôle de l'hémorragie liée à la chirurgie. Les fonctions hémostatiques du patient doivent être vérifiées avant la chirurgie. Une thromboprophylaxie doit être administrée conformément aux directives locales.

L'application de Spherox chez les patients obèses n'est pas recommandée.

## Rééducation

Après l'implantation, le patient doit suivre un programme de rééducation approprié. L'activité physique doit être reprise en suivant les recommandations du médecin. Une activité trop précoce et trop intense peut compromettre la greffe et la durabilité des bénéfices cliniques tirés de Spherox.

Il est nécessaire que les patients se conforment à un programme de rééducation adapté après l'implantation (en particulier chez les patients qui présentent des troubles mentaux ou des addictions).

## Cas dans lesquels Spherox ne peut pas être administré

Si la production de sphéroïdes a échoué ou si les critères de libération ne sont pas remplis, par exemple en raison d'une qualité insuffisante de la biopsie, le médicament ne peut pas être dispensé. Le médecin en sera immédiatement informé.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les antibiotiques ou désinfectants appliqués localement peuvent avoir un effet toxique potentiel sur le cartilage articulaire et il n'est pas recommandé de placer Spherox en contact direct avec ces substances. Lors des études pivots sur Spherox, les patients ont été exclus s'ils recevaient un traitement médical à base de corticostéroïdes.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'exposition des femmes enceintes lors de l'utilisation de chondrocytes autologues ou de sphéroïdes de chondrocytes autologues. Étant donné que Spherox est utilisé dans la réparation des lésions du cartilage articulaire et donc greffé au cours d'une intervention chirurgicale, son utilisation n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

##### Allaitement

Étant donné que Spherox est utilisé dans la réparation des lésions du cartilage articulaire et donc greffé au cours d'une intervention chirurgicale, son utilisation n'est pas recommandée chez la femme allaitante.

##### Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet possible d'un traitement par Spherox sur la fertilité.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'intervention chirurgicale (biopsie ou implantation de Spherox) aura une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Durant la période de rééducation, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut également être diminuée du fait de la réduction de la mobilité. Par conséquent, les patients devront consulter leur médecin traitant et suivre scrupuleusement ses conseils.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Des informations sont disponibles concernant les effets indésirables constatés lors des essais cliniques et d'une étude non interventionnelle menée chez des adolescents ainsi que dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation. Durant le traitement par Spherox, des effets indésirables liés à l'intervention chirurgicale (implantation de Spherox) ou liés à Spherox peuvent survenir.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables liés à Spherox sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le Tableau 1 ci-dessous: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1: Effets indésirables liés à Spherox**

<b>Classe de systèmes d'organes (SOC)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Infections et infestations</b>	Rare	Cellulite Ostéomyélite
<b>Affections du système immunitaire</b>	Rare	Hypersensibilité
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Fréquent	Cédème de la moelle osseuse Épanchement articulaire Arthralgie Tuméfaction articulaire
	Peu fréquent	Chondromalacie Bruits articulaires Articulation bloquée Kyste synovial Chondropathie Synovite Corps flottant dans l'articulation
	Rare	Ostéochondrose Ostéonécrose Formation d'ostéophyte Arthrite infectieuse
	Fréquence indéterminée	Arthrofibrose
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Douleur
	Peu fréquent	Troubles de la démarche
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	Peu fréquent	Hypertrophie Perte du greffon
	Rare	Délamination d'un greffon Infection au site d'implantation Inflammation du coussinet adipeux infrapatellaire

Description de certains effets indésirables

*Délamination d'un greffon*

La délamination d'un greffon correspond au détachement partiel ou total du tissu formé à partir de l'os sous-chondral et du cartilage alentour. Une délamination totale du greffon est une complication grave qui peut s'accompagner de douleur. Les facteurs de risque sont liés, en particulier, à l'absence de traitement des pathologies concomitantes, tel qu'une instabilité de l'articulation ou un manque d'observance du protocole de rééducation.

### *Hypertrophie*

Une hypertrophie symptomatique au site d'implantation peut se produire lors du traitement par Spherex et induire des douleurs.

### Effets indésirables liés à l'intervention chirurgicale :

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à l'intervention chirurgicale, ont été rapportés au cours des essais cliniques et/ou à partir de sources spontanées :

- SOC Infections et infestations : pneumonie (fréquence indéterminée) ;
- SOC Affections vasculaires : lymphœdème (peu fréquent), thrombophlébite (rare), thrombose veineuse profonde (peu fréquent), hématome (rare) ;
- SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire (peu fréquent) ;
- SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané : douleur de cicatrice (peu fréquent) ;
- SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : épanchement articulaire (fréquent), arthralgie (fréquent), tuméfaction articulaire (fréquent), tendinite (peu fréquent), faiblesse musculaire (peu fréquent), syndrome douloureux fémoro-patellaire (peu fréquent), ostéonécrose (rare), synovite (peu fréquent), corps flottant dans l'articulation (peu fréquent) ;
- SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur (fréquent), troubles de la démarche (peu fréquent), gêne (très rare) ;
- SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions : entorse du ligament (peu fréquent), complication liée à la suture (rare), lâchage de suture (rare).

Dans la plupart des cas, les effets indésirables notés en lien avec le produit et la chirurgie ont été sans gravité.

### Population pédiatrique

En règle générale, les effets indésirables constatés chez les patients pédiatriques ont été similaires à ceux observés chez les patients adultes en termes de fréquence et de nature.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Dans les cas où la dose recommandée a été significativement dépassée (jusqu'à 170 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> dans un essai à l'initiative des chercheurs avec une période de suivi de 12 mois), aucun effet indésirable n'a été observé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques, Code ATC: M09AX02

## Mécanisme d'action

L'implantation de chondrocytes autologues (ACI) consiste à extraire des chondrocytes du patient, isolés dans un cartilage sain, à les cultiver *in vitro* puis à les implanter dans le cartilage lésé. Concernant Spherex, les chondrocytes sont cultivés et implantés sous la forme de sphéroïdes tridimensionnels.

## Efficacité clinique

Depuis 2004, Spherex est disponible dans le cadre d'un programme d'accès spécial pour le traitement des lésions cartilagineuses classées au stade 3 ou 4 d'Outerbridge ou au stade III ou IV de l'ICRS (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Les patients traités présentaient principalement des lésions cartilagineuses au niveau du genou.

Spherex a été étudié dans un essai clinique prospectif, randomisé, non contrôlé, ouvert, multicentrique de phase II incluant 75 patients présentant des lésions cartilagineuses focales (stade III ou IV de l'ICRS) au niveau du genou avec des lésions d'une étendue de 4 à 10 cm<sup>2</sup>. Vingt-cinq patients ont été traités avec 10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion, 25 patients avec 40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion et 25 patients avec 3-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion. La population en intention de traiter (ITT) était de 73 patients. L'âge moyen des patients était de 34 ans (intervalle de 19 à 48 ans) avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 25,2. Dans chacun des trois groupes, une amélioration significative ( $\alpha < 0,05$ ) du KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) a été observée après 12, 24, 36, 48 et 60 mois par rapport au score relevé avant le traitement. Pour l'ensemble des groupes de doses, le score KOOS moyen global a augmenté de  $57,0 \pm 15,2$  à  $73,4 \pm 17,3$  dans la première année après le traitement sur une échelle de 0 (le plus mauvais résultat) à 100 (le meilleur résultat), et a continué à augmenter légèrement pour atteindre  $74,6 \pm 17,6$  au bout de 18 mois,  $73,8 \pm 18,4$  au bout de deux ans,  $77,0 \pm 17,8$  au bout de trois ans,  $77,1 \pm 18,6$  au bout de quatre ans et  $76,9 \pm 19,3$  au dernier suivi après cinq ans. Au sein de chaque groupe de dose, les changements ont été d'une amplitude similaire, et les trois analyses intergroupes (deux à deux) n'ont pas révélé de différence statistiquement significative entre les groupes. D'autres scores de patients, par exemple l'International Knee Documentation Committee (IKDC; évaluation subjective du genou) et le score de Lysholm, ont également révélé une amélioration significative au bout de 12, 24, 36, 48 et 60 mois par rapport à la valeur relevée avant le traitement. Les résultats obtenus par imagerie par résonance magnétique (IRM) selon le système de cotation du Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) (0 = le plus mauvais résultat; 100 = le meilleur résultat) ont montré une amélioration dans les 60 premiers mois, passant de 59,8 points à la visite n° 2 (3 mois après le traitement) à 75,0 points dans le groupe de patients ayant reçu 3-7 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion, de 64,5 points à la visite n° 2 à 76,4 points dans le groupe de patients ayant reçu 10-30 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion et de 64,7 points à la visite n° 2 à 73,6 points dans le groupe de patients ayant reçu 40-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> de lésion.

En outre, un essai clinique multicentrique, prospectif, randomisé et contrôlé de phase III a été mené. L'objectif de cet essai était de comparer l'efficacité et la sécurité de traitement de lésions cartilagineuses (de surface supérieure ou égale à 1 et inférieure à 4 cm<sup>2</sup>) au niveau du condyle fémoral de l'articulation du genou par Spherex et par la technique des microfractures, sur une période de 5 ans. Les données d'efficacité pivots sont basées sur une analyse intermédiaire à 12 mois après le traitement. D'autres évaluations statistiques finales ont eu lieu 24, 36, 48 et 60 mois après le traitement.

Les groupes de traitement étaient équilibrés en termes de taille, de démographie et d'antécédents médicaux. La population étudiée comprenait 102 patients (41 femmes, 61 hommes), d'un âge moyen de 37 ans (intervalle de 18 à 49 ans) avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 25,8. La surface des lésions était comprise entre 0,5 et 4 cm<sup>2</sup>. Les stades de l'ICRS représentés étaient principalement le stade IV A, suivi du III B et du III A (respectivement 56, 22 et 10 patients). Aucun des patients n'avait reçu de traitement antérieur par microfractures pour cette lésion dans l'année précédant la sélection. L'évaluation du «KOOS global» pour la population en ITT a indiqué que les deux traitements entraînaient une amélioration statistiquement significative par rapport à la situation initiale (le jour avant l'arthroscopie). Pour les patients traités par Spherex, le KOOS global moyen (échelle de 0 à 100  $\pm$  ET) s'est accru de  $56,6 \pm 15,4$  au départ à  $81,5 \pm 17,3$  au bout de 24 mois après le traitement. Pour les

patients traités par microfractures, le KOOS global moyen (échelle de 0 à 100) s'est accru de  $51,7 \pm 16,5$  à  $72,6 \pm 19,5$  après 24 mois ( $p < 0,0001$  pour les deux groupes de traitement). En ce qui concerne l'analyse intergroupe, la non-infériorité du traitement par Spherox par rapport à la microfracture a été démontrée ( $\Delta$  de 6,1 avec une limite inférieure de l'IC égale à -0,4 à l'évaluation des 24 mois).

Les résultats observés lors des évaluations ultérieures ont été cohérents avec les précédents. À 60 mois de suivi, le KOOS global a été de  $84,5 \pm 16,1$  après le traitement par Spherox, contre  $75,4 \pm 19,6$  après la microfracture.

Les scores MOCART totaux 3, 12, 18, 24, et jusqu'à 60 mois après le traitement n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de traitement.

Les sous-scores de l'IKDC ainsi que les résultats de l'IKDC Current Health Assessment Form et le score de Lysholm modifié ont également révélé des améliorations globales par rapport au niveau initial dans les deux groupes de traitement, avec des chiffres légèrement meilleurs dans le groupe Spherox, sans différence statistiquement significative.

### Population pédiatrique

Spherox a été analysé dans une étude de surveillance multicentrique, non interventionnelle, en ouvert, menée chez 60 patients adolescents dont les cartilages de croissance épiphysaire étaient fermés, âgés de 15 à < 18 ans, présentant des lésions cartilagineuses focales (stade III ou IV de l'ICRS) au niveau du genou avec des lésions d'une étendue de 0,75 à 12,00 cm<sup>2</sup>. L'âge moyen des patients était de 16,5 ans (intervalle de 15 à 17 ans) avec un indice de masse corporelle (IMC) de 23,9. La durée moyenne (ET) de suivi, correspondant à la période entre la date de l'implantation et la date de la visite de suivi telle que documentée par le médecin, a été de 48,4 (19,5) mois. Le score KOOS global moyen (ET) lors du suivi dans la population pédiatrique a été de 75,5 (18,2). Les résultats obtenus par IRM selon le système de cotation MOCART (0 = le plus mauvais résultat; 100 = le meilleur résultat) lors du suivi ont été en moyenne (ET) de 74,9 (18,5) et ont été compris entre un minimum de 30 et un maximum de 100.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

En raison de la nature et de l'usage clinique prévu de Spherox, les études conventionnelles relatives à la pharmacocinétique, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ne sont pas applicables.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des sphéroïdes produits *ex vivo* ont été implantés chez des souris (implantation sous-cutanée d'explants cartilagineux avec sphéroïdes humains) ou chez des mini-porcs (sphéroïdes autologues implantés dans des lésions cartilagineuses). Aucun signe d'inflammation, de synovite, d'infection, de rejet, d'hypertrophie ni d'immunotoxicité, de tumorigénicité ni de biodistribution n'a été observé.

Une étude de biodistribution et de tumorigénicité chez des souris NSG, conforme aux BPL, n'a montré aucun signe de biodistribution et/ou de migration depuis les sphéroïdes humains implantés. Aucune suspicion d'un effet tumorigène potentiel ou de prévalence augmentée des tumeurs en raison des sphéroïdes implantés n'a été observée. Dans une étude chez le mouton, aucune biodistribution n'a été observée après l'injection de sphéroïdes dans l'articulation du genou.

Ces données suggèrent qu'il n'y a pas de risque à utiliser des sphéroïdes chez l'humain.

# **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

72 heures

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température comprise entre 1 °C et 10 °C.

Ne pas congeler.

Ne pas irradier.

Ne pas ouvrir l'emballage extérieur avant utilisation pour éviter une contamination microbienne.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe**

Les sphéroïdes sont fournis dans un applicateur ou une seringue préremplie à titre de conditionnement primaire.

L'applicateur [longueur de tige 150 mm (co.fix 150)] est emballé en tube stérile, lui-même enveloppé dans une poche supplémentaire. Un tube peut contenir au maximum deux co.fix 150. Le cathéter de l'applicateur est en polyuréthane thermoplastique, avec d'un côté un bouchon d'étanchéité en acrylonitrile butadiène styrène et de l'autre un bouchon de silicone. L'applicateur est fourni avec un dispositif d'application (seringue d'injection stérile).

La seringue préremplie consiste en un Luer Lock, une bague d'étanchéité et un capuchon. Elle est emballée dans un tube stérile avec un bouchon à vis puis enveloppée dans une poche supplémentaire. Tous les éléments de la seringue préremplie sont constitués de polypropylène, la bague d'étanchéité d'isoprène. Le lubrifiant est l'huile de silicone. La seringue préremplie est fournie avec un dispositif d'application (canule à demeure ou tige de filtre).

### Présentation

Le nombre d'unités de conditionnement primaire délivrées dépend du type de conditionnement primaire et du nombre de sphéroïdes nécessaires pour la taille de la lésion concernée (10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>).

Un applicateur a une capacité maximale de 60 sphéroïdes dans un volume allant jusqu'à 200 microlitres de solution de chlorure de sodium isotonique.

Une seringue préremplie a une capacité maximale de 100 sphéroïdes dans un volume allant jusqu'à 1 000 microlitres de solution de chlorure de sodium isotonique.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Si l'emballage primaire ou secondaire est endommagé et donc non stérile, Spherox ne doit pas être appliqué.

Les sphéroïdes restants ne doivent pas être conservés en vue d'une application ultérieure.

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Spherox (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé comme un déchet potentiellement infectieux conformément à la réglementation locale en vigueur concernant la manipulation des produits d'origine humaine.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d  
04103 Leipzig  
Allemagne

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 10 juillet 2017  
Date de dernier renouvellement : 29 avril 2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow  
ALLEMAGNE

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d  
04103 Leipzig  
ALLEMAGNE

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow  
ALLEMAGNE

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d  
04103 Leipzig  
ALLEMAGNE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
  - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement et l'utilisation de Spherox dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme de formation et du programme de distribution contrôlée, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec chaque autorité nationale compétente.

L'objectif du programme éducatif est de former les chirurgiens et autres professionnels de la santé à l'approvisionnement, au stockage, à la manipulation des échantillons de tissu et de sang et à l'application de Spherox.

Dans tous les États membres où Spherox est mis sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que tous les chirurgiens et autres professionnels de la santé amenés à utiliser Spherox aient accès aux supports pédagogiques, notamment:

- au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Spherox;
  - aux supports de formation destinés aux chirurgiens et aux autres professionnels de la santé;
  - à la liste de vérification du prescripteur;
- **Le matériel de formation destiné aux chirurgiens et aux autres professionnels de la santé** doit contenir les éléments clés suivants:
    - des informations sur Spherox, notamment l'indication approuvée selon le RCP;
    - une description détaillée de la procédure de prélèvement de la biopsie et de sang, y compris la nécessité de dépister l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH et la syphilis;
    - une description détaillée de l'application de Spherox;
    - la préparation du patient pour la procédure et le suivi ultérieur, y compris les recommandations sur un programme de rééducation après la biopsie et l'implantation;
    - des instructions sur la manière de gérer les effets indésirables ou les réactions susceptibles de survenir pendant/après la biopsie et/ou l'implantation;
    - la nécessité de confirmer officiellement que la formation a été dispensée avant la (première) procédure de biopsie;
    - l'importance de remplir la liste de contrôle du prescripteur.
- **La liste de vérification du prescripteur** doit contenir les éléments clés suivants:
    - confirmation que le patient recevant le médicament est le bon patient recevant le bon médicament dans l'indication approuvée selon le RCP;
    - des instructions sur l'éligibilité du patient, y compris la nécessité d'une sélection et d'un dépistage de l'hépatite C, de l'hépatite B, du VIH et de la syphilis;

- confirmation du côté approprié de l'implantation;
- une référence spécifique au fait que le patient a été informé des bénéfices et des risques du médicament et des procédures associées et qu'il les comprend;
- des instructions sur la manière de gérer les effets indésirables ou les réactions susceptibles de survenir pendant/après la biopsie et/ou l'implantation.

Dans tous les États membres où Spherox est mis sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce qu'un système destiné à contrôler l'accès au produit au-delà du seul niveau de contrôle garanti par les mesures de réduction du risque soit en place. Les exigences suivantes doivent être satisfaites avant la prescription et l'administration du produit:

- réalisation de tests spécifiques sur le patient afin de garantir le respect de critères cliniques rigoureusement définis;
- le patient doit confirmer par écrit avoir reçu les informations sur le produit et qu'il les a comprises;
- le produit sera uniquement accessible aux chirurgiens qualifiés et spécialisés, formés à la procédure ICA de Spherox, et sera dès lors réservé exclusivement aux établissements de soins de santé spécialisés dans ce domaine;
- mesures destinées à assurer la traçabilité du produit et garantir l'identification du patient et du produit à chaque étape.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Poche

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spherox 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> suspension pour implantation  
sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Ce médicament contient un nombre spécifique de sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice selon la taille de la lésion à traiter (10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup>).

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient: chlorure de sodium

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension pour implantation.

*Système d'application co.fix 150 mm comme conditionnement primaire :*

{1 ou 2} système{s} d'application co.fix 150 mm contenant {Nombre de sphéroïdes} sphéroïdes en tube stérile

*Seringue comme conditionnement primaire:*

1 seringue contenant {Nombre de sphéroïdes} sphéroïdes en tube stérile

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour voie intra-articulaire.

Lire la notice avant utilisation.

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver entre 1 °C et 10 °C, ne pas congeler, ne pas irradier, ne pas ouvrir l'emballage extérieur avant utilisation pour éviter une contamination microbienne.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Ce médicament contient des cellules humaines. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur concernant la manipulation des produits d'origine humaine.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*Si le système d'application fourni à titre de conditionnement primaire est co.fix 150 mm:*  
EU/1/17/1181/001

*Si le conditionnement primaire est une seringue:*  
EU/1/17/1181/002

**13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Nom et identifiant du patient: {Nom du patient}, {identifiant du patient}  
Lot {Numéro du lot}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE SECONDAIRE**

**Tube pour système d'application co.fix 150 mm ou seringue**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Spherox 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> suspension pour implantation

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Pour voie intraarticulaire

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

**4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

{Identifiant du patient (y compris numéro de lot)}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

*Systeme d'application co.fix 150 mm comme conditionnement primaire :*  
{1 ou 2} système{s} d'application co.fix 150 mm en tube stérile

*Seringue comme conditionnement primaire:*  
1 seringue en tube stérile

**6. AUTRE**

Pour usage autologue uniquement.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**Système d'application co.fix 150 mm ou seringue**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

*Système d'application co.fix 150 mm:*  
Spherox 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> suspension pour implantation

*Seringue:*  
Spherox 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> suspension pour implantation

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Pour voie intraarticulaire

**3. DATE DE PÉREMPTION**

*Système d'application co.fix 150 mm:*  
EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

*Seringue:*  
EXP {JJ mois AAAA} à {heure} CET

**4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

{Numéro du lot}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

{Nombre de sphéroïdes} sph

**6. AUTRE**

Pour usage autologue uniquement.

**B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

### **Spherox 10-70 sphéroïdes/cm<sup>2</sup> suspension pour implantation** sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre kinésithérapeute. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Spherox et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spherox
3. Comment utiliser Spherox
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spherox
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Spherox et dans quels cas est-il utilisé**

Spherox est un médicament utilisé pour la **réparation des lésions du cartilage du genou** chez l'adulte et chez les adolescents dont les os de l'articulation ont terminé leur croissance. Le cartilage est une couche dure et lisse située à l'intérieur des articulations, à l'extrémité des os. Cette couche protège les os et permet le fonctionnement souple de nos articulations. Spherox est utilisé chez l'adulte, ou chez les adolescents dont les os ont terminé leur croissance, lorsque le cartilage de l'articulation du genou a été endommagé, par exemple par des blessures aiguës, telles que des chutes, ou en cas d'usure à long terme due à une mauvaise répartition des charges sur l'articulation. Spherox est utilisé pour le traitement de lésions dont la surface est inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup>.

Spherox est constitué d'éléments appelés sphéroïdes. Un sphéroïde a l'aspect d'une petite perle faite de cellules cartilagineuses et de matière cartilagineuse provenant de votre propre corps. Afin de produire les sphéroïdes, un petit échantillon de cartilage est prélevé sur l'une de vos articulations lors d'une petite opération, puis les cellules sont cultivées en laboratoire de manière à synthétiser le médicament. Lors d'une intervention chirurgicale, les sphéroïdes sont implantés dans la zone cartilagineuse endommagée et adhèrent à la zone endommagée. Ils vont ensuite réparer la lésion par un cartilage sain et fonctionnel au fil du temps.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Spherox**

##### **N'utilisez jamais Spherox si**

- les os de l'articulation du genou n'ont pas terminé leur croissance
- vous présentez une inflammation avancée de l'articulation et de l'os avec une dégradation de l'articulation concernée (arthrose)
- vous êtes infecté par le VIH (le virus responsable du SIDA), le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C

## **Avertissements et précautions**

Parlez avec votre médecin avant de recevoir Spherox si vous souffrez de n'importe quel autre problème articulaire ou d'un surpoids, car ces facteurs peuvent affecter le succès de l'intervention.

Spherox doit être implanté de préférence dans une articulation saine. En effet, les autres problèmes articulaires devraient être corrigés antérieurement ou au moment de l'implantation de Spherox.

Après le traitement, un saignement peut survenir dans l'articulation du genou et, éventuellement, dans la région environnante, en particulier si vous avez une tendance accrue aux saignements ou si le saignement n'a pas pu être totalement arrêté au cours du traitement. Le médecin vérifiera à l'avance si vous présentez un risque de saignement après le traitement. Le cas échéant, un médicament vous sera donné pour réduire ce risque de saignement après le traitement.

### Programme de rééducation

Suivez scrupuleusement le programme de rééducation qui vous sera proposé après l'implantation. La reprise d'une **activité physique** se fera **uniquement sur avis** de votre médecin. Une reprise trop précoce d'une activité intense peut réduire les bénéfices et la durabilité de Spherox.

### Autres cas dans lesquels Spherox ne peut pas être administré

Même si l'échantillon de cartilage a déjà été prélevé, il se peut que vous ne puissiez pas recevoir de traitement par Spherox. Cela peut être le cas si l'échantillon prélevé n'est pas de qualité suffisante pour produire le médicament. Il se peut que votre médecin soit contraint de vous proposer un traitement alternatif.

## **Enfants et adolescents**

Spherox **ne doit pas être utilisé** chez l'enfant ou l'adolescent dont les os de l'articulation du genou n'ont pas terminé leur croissance.

## **Autres médicaments et Spherox**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Spherox n'est **pas recommandé** chez la femme enceinte ou allaitante car il implique une intervention chirurgicale. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'intervention chirurgicale pour l'implantation de ce médicament aura une influence importante sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La conduite de véhicules et l'utilisation de machines peuvent être limitées durant la période de rééducation. Suivez scrupuleusement les conseils de votre médecin ou de votre kinésithérapeute.

## **3. Comment utiliser Spherox**

Spherox peut être implanté uniquement par un médecin spécialisé au sein d'un établissement médical et doit être administré exclusivement au patient pour lequel il a été préparé.

*Le traitement par Spherox consiste en une procédure en deux étapes :*

### **1<sup>re</sup> visite:**

#### **Évaluation de la lésion cartilagineuse, prélèvement de l'échantillon cartilagineux et sanguin**

Lors de la première visite, le médecin examinera la lésion du cartilage de votre genou au cours d'une opération exploratoire. Généralement, il opère une chirurgie mini-invasive par de toutes petites incisions réalisées à l'aide d'un instrument spécial qui permet d'observer l'intérieur du genou (arthroscopie).

Si Spherox peut vous convenir, le médecin prélèvera un petit **échantillon de cartilage de votre articulation**. L'échantillon sera très certainement prélevé dans l'articulation du genou qui doit être traité. Les cellules de votre cartilage sont extraites de cet échantillon dans un laboratoire puis cultivées pour produire les sphéroïdes qui constituent Spherox. Ce processus dure environ 6 à 8 semaines.

### **2<sup>e</sup> visite:**

#### **Implantation de Spherox**

Spherox est implanté dans la région endommagée du cartilage du genou lors d'une seconde opération. Celle-ci peut également être réalisée par chirurgie mini-invasive.

#### **Rééducation**

Pour que l'articulation de votre genou se rétablisse correctement, vous devrez suivre un programme de rééducation personnalisé, qui pourra durer au maximum un an. Vous serez conseillé par votre médecin ou votre kinésithérapeute.

**Très important:** Suivez scrupuleusement les recommandations de votre médecin ou de votre kinésithérapeute. Le risque d'échec du traitement peut augmenter **si vous ne suivez pas votre programme de rééducation**.

Faites particulièrement attention lorsque vous vous penchez ou que vous mettez du poids sur votre articulation traitée. Durant la période de rééducation, la charge que vous pourrez faire peser sur votre articulation augmentera progressivement. La rapidité de cette progression dépendra notamment de votre poids corporel et de l'étendue de la lésion cartilagineuse. En fonction de l'état de l'articulation traitée dans le genou, vous devrez peut-être porter une attelle.

Si vous avez d'autres questions concernant le traitement par Spherox, consultez votre médecin ou votre kinésithérapeute.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables qui apparaissent après l'implantation de Spherox sont principalement liés à la chirurgie. Les effets indésirables notés, qu'ils soient dus au médicament ou à l'intervention chirurgicale, ont été sans gravité dans la plupart des cas.

**Contactez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants:**

- hypersensibilité (allergie) (un ou plusieurs des symptômes suivants peuvent survenir : rougeur cutanée, gonflement de la zone traitée, pression artérielle basse, difficultés à respirer, gonflement de la langue ou de la gorge, pouls faible et rapide, nausées, vomissements, diarrhée, vertiges, évanouissement, fièvre)
- caillot sanguin dans une veine (un ou plusieurs des symptômes suivants peuvent survenir : gonflement de la jambe, douleur, chaleur accrue dans la jambe)

## Autres effets indésirables

Des effets indésirables peuvent apparaître aux fréquences suivantes:

**Fréquents** : pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

- accumulation de liquide dans le genou
- douleurs au niveau du genou
- gonflement du genou
- accumulation d'une trop grande quantité de liquide dans la moelle osseuse
- douleur

**Peu fréquents** : pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100

- augmentation de la taille des cellules cartilagineuses, ramollissement du cartilage. *Vous pourriez remarquer des symptômes tels qu'un gonflement ou une douleur dans les tissus entourant le genou.*
- bruits de craquement au niveau du genou
- articulation bloquée dans le genou
- altération de la marche
- apparition d'une masse tissulaire au niveau du genou, fragment de cartilage ou d'os flottant librement dans l'espace articulaire du genou. *Vous pourriez remarquer des symptômes tels qu'un gonflement important mais indolore du genou traité, une douleur soudaine ou des difficultés à bouger le genou traité.*
- cellules cartilagineuses de Spherex ne parvenant pas à survivre et à croître
- tout type de détérioration du cartilage du genou
- atteinte ligamentaire
- inflammation des tendons
- faiblesse musculaire
- douleur au niveau de l'avant du genou ou de la rotule
- gonflement de la jambe traitée dû à l'obstruction du flux du liquide tissulaire à travers les vaisseaux lymphatiques
- douleur du tissu cicatriciel
- obstruction d'un vaisseau sanguin dans le poumon
- inflammation de la couche interne de la capsule articulaire

**Rares** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- trouble de la formation de l'os, mort du tissu osseux, formation d'os en dehors du squelette. *Vous pourriez remarquer des symptômes tels qu'un gonflement ou une douleur dans les tissus entourant le genou.*
- infection au site d'implantation
- inflammation de l'articulation du genou due à une bactérie ou un champignon
- détachement partiel ou total du tissu en-dessous de l'os et du cartilage alentour
- inflammation de la moelle osseuse due à une bactérie ou un champignon
- inflammation de la peau et/ou du tissu mou due à une bactérie ou un champignon
- douleur sous la rotule due à une inflammation du tissu mou
- inflammation veineuse associée à la formation d'un caillot sanguin près de la surface de la peau (symptômes tels que rougeur et/ou chaleur de la peau le long de la veine, sensibilité, douleur)
- complication liée à la cicatrisation dans la région traitée
- réouverture d'une plaie fermée
- hématome

**Très rare** : pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000

- inconfort

**Fréquence indéterminée** : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- formation excessive de tissu cicatriciel au sein de l'articulation du genou et/ou autour des tissus mous

- infection des poumons

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre kinésithérapeute. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Spherox**

Ce produit sera conservé avec soin par le personnel médical de l'hôpital dans lequel vous recevrez le médicament. Les instructions de conservation destinées à ce personnel sont les suivantes :

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après «EXP».

À conserver et transporter réfrigéré (entre 1 °C et 10 °C).

Ne pas congeler. Ne pas irradier.

Ne pas ouvrir l'emballage extérieur avant utilisation pour éviter une contamination microbienne.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Spherox**

- La substance active de Spherox est des sphéroïdes constitués de cellules cartilagineuses et de matière cartilagineuse provenant de votre propre corps.  
Spherox contient 10 à 70 sphéroïdes par cm<sup>2</sup> de lésion cartilagineuse.
- L'autre composant est le chlorure de sodium, utilisé en tant que solution de transport.

### **Comment se présente Spherox et contenu de l'emballage extérieur**

Suspension pour implantation.

Spherox contient des éléments appelés sphéroïdes, qui consistent en des cellules cartilagineuses vivantes avec une portion non cellulaire pour la réparation des lésions cartilagineuses. Les sphéroïdes ont l'aspect de petites perles blanches à jaunâtres. Elles sont transportées dans une solution claire et incolore. Spherox est délivré au médecin dans un récipient prêt pour l'application. Le récipient peut être une seringue ou un système d'application spécial nommé co.fix. C'est un cathéter (un tube fin) d'une longueur de tige de 150 mm.

L'applicateur co.fix 150 est emballé dans un tube stérile, lui-même enveloppé dans une poche supplémentaire.

La seringue préremplie est emballée dans un tube stérile, lui-même enveloppé dans une poche supplémentaire.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow, Allemagne

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d  
04103 Leipzig, Allemagne

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.