

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spherox 10-70 sferoïden/cm² suspensie voor implantatie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Sferoïden van humane autologe matrix-geassocieerde chondrocyten voor implantatie gesuspenseerd in isotone natriumchlorideoplossing.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Sferoïden zijn bolvormige aggregaten van *ex vivo* geëxpandeerde humane autologe chondrocyten en zelf-gesynthetiseerde extracellulaire matrix.

Iedere voorgevulde spuit of applicator bevat een specifiek aantal sferoïden afhankelijk van de grootte van het te behandelen defect (10-70 sferoïden/cm²).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor implantatie.

Witte tot gelige sferoïden van matrix-geassocieerde autologe chondrocyten in een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reparatie van symptomatische gewrichtskraakbeendefecten van de femorale condylus en de knieschijf (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS] graad III of IV) met een defectgrootte tot 10 cm² bij volwassenen en adolescenten met een gesloten groeischijf in het aangedane gewricht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Spherox is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. Het moet worden toegediend door een gespecialiseerd orthopedisch chirurg en in een medische instelling.

Dosering

Er worden 10-70 sferoïden per vierkante centimeter defect toegediend.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van Spherox bij patiënten ouder dan 50 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Spherox bij kinderen en adolescenten met een nog open groeischijf in het aangedane gewricht zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor intra-articulair gebruik.

Spherox wordt aan patiënten toegediend via intra-articulaire implantatie.

De behandeling met Spherox is een procedure in twee stappen.

Bij de eerste stap moet tijdens een chirurgische ingreep (bij voorkeur een artroscopie of mini-artrotomie) een biopsie worden uitgevoerd. Tijdens de artroscopie of artrotomie moeten het defect en de defectgrootte van het kraakbeen zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. Na de biopsie worden de kraakbeencellen in de productielocatie gekweekt totdat ze sferoïden vormen waaruit Spherox bestaat. Het proces duurt ongeveer 6 tot 8 weken.

Bij een tweede stap moet de implantatie worden uitgevoerd tijdens een chirurgische ingreep (bij voorkeur een artroscopie of mini-artrotomie). Débridement van het defectgebied is vereist. De subchondrale plaat mag niet beschadigd raken. De sferoïden worden geleverd in een voorgevulde spuit of een applicator (schachtlengte 150 mm (co.fix 150)). Sferoïden moeten gelijkmatig op het defectoppervlak worden aangebracht en zo nodig over het gehele defectgebied worden verspreid met behulp van chirurgische instrumenten. De sferoïden hechten zich binnen 20 minuten vanzelf aan het defectoppervlak. Naderhand kan de operatiewond worden gedicht zonder aanvullende afdekking van het behandelde gebied (bv. periostale flap; matrix) of fixatie van de sferoïden met fibrinelijm. De behandeling van defectgrootten tot 10 cm² kan worden toegepast bij enkelvoudige alsook aangrenzende defecten (gecombineerd gebied).

Patiënten die met Spherox worden behandeld, moeten een specifiek revalidatieprogramma ondergaan (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van het advies van de arts kan het programma tot een jaar in beslag nemen.

Zie rubriek 6.6 voor informatie over de bereiding en hantering van Spherox.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een niet volledig gesloten groeischijf in het aangedane gewricht.
- Primaire (gegeneraliseerde) artrose.
- Gevorderde artrose van het aangedane gewricht (ernstiger dan graad II volgens Kellgren en Lawrence).
- Infectie met het hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) of hiv I/II.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen op basis van cellen voor geavanceerde therapie moeten van toepassing zijn. Om het terugvinden van de herkomst te verzekeren, moeten de naam van het product, het batchnummer en de naam van de behandelde patiënt gedurende een periode van 30 jaar na de uiterste houdbaarheidsdatum van het product worden bewaard.

Autoloog gebruik

Spherox is uitsluitend bedoeld voor autoloog geneeskundig gebruik en mag onder geen beding aan andere patiënten dan de donor worden toegediend. Spherox mag niet worden toegediend als de informatie op de productetiketten en vervoersdocumenten niet overeenstemmen met de identiteit van de patiënt. Vóór toediening moet ook het ordernummer (batchnummer) op de primaire verpakking worden gecontroleerd.

Algemeen

Spherox mag niet worden toegediend als de primaire of secundaire verpakking beschadigd is en dus niet steriel is.

Toediening van Spherox bij patiënten met kraakbeendefecten buiten het kniegewricht wordt niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid van Spherox bij patiënten met kraakbeendefecten buiten de femorale condylus en de knieschijf zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Voorzorgsmaatregelen bij gebruik

De behandeling van patiënten met lokale ontstekingen, of acute, alsook recente bot- of gewrichtsontstekingen moet worden uitgesteld totdat het herstel van de infectie is gedocumenteerd.

In de hoofdstudies met Spherox werden patiënten uitgesloten als ze tekenen van chronische ontstekingsziekten hadden.

Gelijktijdig optredende gewrichtsproblemen zoals beginnende artrose, subchondrale botdefecten, gewrichtsinstabiliteit, laesies van ligamenten of de meniscus, abnormale gewichtsverdeling in het gewricht, slechte varus- of valgusuitlijning, slechte patellaire uitlijning of patellaire instabiliteit, en metabole, inflammatoire, immunologische of neoplastische aandoeningen van het aangedane gewricht zijn potentiële complicerende factoren. Onbehandeld botoedeem dat correspondeert met het te behandelen kraakbeendefect kan een ongunstig effect hebben op het slagen van de procedure. Indien mogelijk, moeten gelijktijdig optredende gewrichtsproblemen worden gecorrigeerd vóór of uiterlijk op het moment van de Spherox-implantatie.

Bij een besluitvorming over de behandeling van tegenoverliggende defecten (“kissing lesions” groter dan ICRS-graad II) moeten de mate van overlap en de locatie van de defecten in het gewricht in aanmerking worden genomen.

Postoperatieve hemartrose treedt voornamelijk op bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor hemorragie of een slechte bloedingsbeheersing tijdens chirurgische ingrepen. De hemostatische functies van de patiënt moeten vóór de operatie worden gecontroleerd. Tromboprophylaxe moet worden toegediend volgens lokale richtsnoeren.

Toediening van Spherox bij zwaarlijvige patiënten wordt ontgeraden.

Revalidatie

Na de implantatie dient de patiënt een passend revalidatieschema te volgen. Fysieke activiteit moet worden hervat volgens de aanbevelingen van de arts. Te snelle en te intensieve activiteit kan de transplantatie en de duurzaamheid van het klinische voordeel van Spherox ongunstig beïnvloeden.

Naleving van een adequaat revalidatieprogramma na de implantatie (vooral voor patiënten met psychische stoornissen of verslaving) is vereist.

GevalLEN waarin Spherox niet kan worden geleverd

Als de productie van sferoïden is mislukt of als niet aan de criteria voor vrijgifte wordt voldaan, bijvoorbeeld als gevolg van een ontoereikende kwaliteit van het biopt, kan het geneesmiddel niet worden geleverd. De arts wordt hier onmiddellijk van in kennis gesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Plaatselijk toegediende antibiotica of ontsmettingsmiddelen kunnen een potentiële toxiciteit hebben voor gewrichtskraakbeen en er wordt geadviseerd te voorkomen dat Spherox rechtstreeks in contact komt met dergelijke stoffen.

In de hoofdstudies met Spherox werden patiënten uitgesloten als ze een medische behandeling kregen met corticosteroiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor autologe chondrocyten of sferoïden van autologe chondrocyten geen klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen.

Aangezien Spherox wordt gebruikt om kraakbeendefecten van het gewricht te repareren en daarom wordt geïmplantéerd tijdens een chirurgische ingreep, wordt het gebruik ervan door vrouwen die zwanger zijn niet aanbevolen.

Borstvoeding

Aangezien Spherox wordt gebruikt om kraakbeendefecten van het gewricht te repareren en daarom wordt geïmplantéerd tijdens een chirurgische ingreep, wordt het gebruik ervan door vrouwen die borstvoeding geven niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten van behandeling met Spherox op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De chirurgische ingreep (d.w.z. de biopsie of implantatie van Spherox) heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de revalidatieperiode is het bovendien mogelijk dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beperkt zijn vanwege een verminderde mobiliteit. Patiënten dienen derhalve contact op te nemen met hun behandelend arts en zijn/haar advies nauwgezet op te volgen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er is informatie over bijwerkingen beschikbaar afkomstig van klinische onderzoeken en een niet-interventioneel onderzoek bij adolescenten en van postmarketingervaring. Tijdens de behandeling met Spherox kunnen aan de chirurgische ingreep gerelateerde (implantatie) of aan Spherox gerelateerde bijwerkingen optreden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De aan Spherox gerelateerde bijwerkingen worden in tabel 1 weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gerelateerd aan Spherox

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Cellulitis Osteomyelitis
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Beenmergoedeem Gewrichtseffusie Artralgie Gewrichtszwelling
	Soms	Chondromalacie Gewrichtsruis Gewrichtsblokkering Synoviale cyste Chondropathie Synovitis Los lichaam in gewricht
	Zelden	Osteochondrose Osteonecrose Osteofytvorming Infectieuze artritis
	Niet bekend	Artrofibrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn
	Soms	Loopstoornis
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Hypertrofie Verlies van implantaat
	Zelden	Delaminatie van implantaat Infectie van plaats van implantaat Ontsteking van infrapattellair vetkussen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Delaminatie van implantaat

Delaminatie van implantaat verwijst naar de gedeeltelijke of volledige loslating van het gevormde weefsel van het subchondrale bot en het omringende kraakbeen. Een volledige delaminatie van implantaat is een ernstige complicatie die gepaard kan gaan met pijn. Risicofactoren zijn, met name, niet-behandeling van gelijktijdig optredende ziekten, zoals gewrichtsinstabiliteit of het niet nakomen van het revalidatieprotocol.

Hypertrofie

Tijdens de behandeling met Spherox kan symptomatische hypertrofie van de plaats van implantatie optreden die pijn veroorzaakt.

Aan de chirurgische ingreep gerelateerde bijwerkingen:

De volgende bijwerkingen worden beschouwd als gerelateerd aan de chirurgische ingreep en zijn in de loop van de klinische onderzoeken gemeld en/of spontane meldingen:

- SOC Infecties en parasitaire aandoeningen: pneumonie (niet bekend)
- SOC Bloedvataandoeningen: lymfoedeem (soms), tromboflebitis (zelden), diepe veneuze trombose (soms), hematoom (zelden)
- SOC Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: longembolie (soms)
- SOC Huid- en onderhuidaandoeningen: littekenpijn (soms)

- SOC Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: gewrichtseffusie (vaak), artralgie (vaak), gewrichtszwelling (vaak), tendinitis (soms), spierzwakte (soms), patellofemorale pijnsyndroom (soms), osteonecrose (zelden), synovitis (soms), los lichaam in het gewricht (soms)
- SOC Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: pijn (vaak), loopstoornis (soms), ongemak (zeer zelden)
- SOC Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: ligamentverstuiking (soms), hechtinggerelateerde complicatie (zelden), wonddehiscentie (zelden)

De geregistreerde bijwerkingen van het product en van bijwerkingen die verband houden met de chirurgische ingreep waren in de meeste gevallen niet ernstig.

Pediatrische patiënten

In het algemeen waren de bijwerkingen bij pediatrische patiënten in frequentie en type vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In gevallen waarbij de aanbevolen dosis significant werd overschreden (tot maximaal 170 sferoiden/cm² in een door de onderzoeker geïnitieerd onderzoek met een follow-upperiode van 12 maanden) werden geen negatieve effecten waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere geneesmiddelen voor aandoeningen van het skeletspierstelsel, ATC-code: M09AX02

Werkingsmechanisme

De implantatie van autologe chondrocyten (ACI) is gebaseerd op het extraheren van de eigen chondrocyten van de patiënt die worden geïsoleerd uit gezond kraakbeen, de *in vitro*-kweek ervan en de daaropvolgende implantatie in het kraakbeendefect. Spherex wordt gekweekt en geïmplant als driedimensionale sferoiden.

Klinische werkzaamheid

Spherex is sinds 2004 op nominatieve basis, d.w.z. voor met naam genoemde patiënten, verkrijgbaar voor de behandeling van kraakbeendefecten geclassificeerd als Outerbridge graad 3 of 4 of ICRS-graad III of IV (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Er werden hoofdzakelijk patiënten behandeld met kraakbeendefecten in de knie.

Spherex is geanalyseerd in een prospectief, gerandomiseerd, niet-gecontroleerd, open-label, multicentrisch klinisch fase II-onderzoek onder 75 patiënten met focale kraakbeendefecten (ICRS-graad III of IV) in de knie met een defectgrootte van 4-10 cm². Er werden 25 patiënten behandeld met 10-30 sferoiden/cm² defect, 25 met 40-70 sferoiden/cm² defect en 25 met 3-7 sferoiden/cm² defect. De intention-to-treat-populatie (ITT-populatie) bestond uit 73 patiënten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 34 (leeftijdsbereik: 19 tot 48 jaar) en de gemiddelde lichaamsmassa-index (body mass

index - BMI) was 25,2. In alle drie de dosisgroepen werd na 12, 24, 36, 48 en 60 maanden een significante verbetering ($\alpha < 0,05$) volgens de KOOS-schaal (KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) waargenomen ten opzichte van vóór de behandeling. De gemiddelde totale KOOS nam in het eerste jaar na de behandeling toe voor 'alle dosisgroepen' van $57,0 \pm 15,2$ tot $73,4 \pm 17,3$ op een schaal van 0 (slechtste score) tot 100 (beste score) en de score bleef licht toenemen tot $74,6 \pm 17,6$ na 18 maanden, $73,8 \pm 18,4$ na twee jaar, $77,0 \pm 17,8$ na drie jaar, $77,1 \pm 18,6$ na vier jaar en $76,9 \pm 19,3$ bij de laatste follow-up na vijf jaar. De veranderingen in iedere dosisgroep waren van vergelijkbare omvang en uit de drie (paarsgewijze) analyses tussen de groepen kwamen geen statistisch significante verschillen tussen de groepen naar voren.

Verdere scores van patiënten, bijvoorbeeld de IKDC-score (IKDC = International Knee Documentation Committee; subjectieve beoordeling van de knie) en de Lysholm-score vertoonden na 12, 24, 36, 48 en 60 maanden ook een significante verbetering ten opzichte van de waarde vóór de behandeling.

De resultaten van magnetic resonance imaging (MRI) volgens het MOCART-scoresysteem (MOCART = Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) (0 = slechtste resultaat; 100 = beste resultaat) wezen op een verbetering binnen de eerste 60 maanden van 59,8 bij bezoek 2 (drie maanden na de behandeling) tot 75,0 punten in de groep patiënten die werd behandeld met 3-7 sferoïden/cm² defect, van 64,5 bij bezoek 2 tot 76,4 punten in de dosisgroep van 10-30 sferoïden/cm² defect en van 64,7 bij bezoek 2 tot 73,6 punten in de dosisgroep van 40-70 sferoïden/cm² defect.

Voorts werd er een multicentrisch, prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch fase III-onderzoek uitgevoerd. Het doel van het onderzoek was gedurende een periode van vijf jaar de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling van kraakbeendefecten (1 tot minder dan 4 cm²) bij de femorale condylus van het kniegewricht met Spherox te vergelijken met een microfractuurbehandeling. De werkzaamheidsgegevens van de hoofdstudie waren gebaseerd op een tussentijdse analyse 12 maanden na de behandeling. Bijkomende statistische beoordelingen werden 24, 36, 48 en 60 maanden na de behandeling uitgevoerd.

De behandelingsgroepen waren evenwichtig samengesteld wat betreft omvang, demografische kenmerken en de achtergrond van de ziekte. De analysepopulatie bestond uit 102 patiënten (41 vrouwen, 61 mannen) van gemiddeld 37 jaar oud (variërend van 18 tot 49 jaar) met een gemiddelde BMI van 25,8. Defectgrootte varieerde van 0,5 tot 4 cm². De ICRS-graad was grotendeels IVA, gevolgd door IIIB en IIIA (respectievelijk 56, 22 en 10 patiënten). Geen van de patiënten was minder dan één jaar vóór de screening eerder behandeld met microfractuur voor hun laesies. Uit de beoordeling van de 'totale KOOS' voor de ITT-populatie bleek dat beide behandelingen een statistisch significante verbetering opleverden ten opzichte van baseline (dag vóór artroscopie). Voor de patiënten die met Spherox werden behandeld steeg de gemiddelde totale KOOS (schaal van 0-100 $\pm$ SD) van $56,6 \pm 15,4$ bij baseline tot $81,5 \pm 17,3$ 24 maanden na de behandeling. Voor patiënten die met microfractuur werden behandeld steeg de gemiddelde totale KOOS van $51,7 \pm 16,5$ tot $72,6 \pm 19,5$ na 24 maanden ($p < 0,0001$ voor beide behandelingsgroepen). Met betrekking tot de analyse tussen de groepen doorstond de behandeling met Spherox de non-inferioriteitstest ten opzichte van microfractuur (Δ van 6,1 met een BI-ondergrens gelijk aan -0,4 bij de beoordeling na 24 maanden).

De resultaten op latere momenten waren consistent met deze bevindingen. Na 60 maanden follow-up bedroeg de totale KOOS $84,5 \pm 16,1$ na behandeling met Spherox vergeleken met $75,4 \pm 19,6$ na microfractuur.

De totale MOCART-scores 3, 12, 18, 24 tot 60 maanden na de behandeling vertoonden geen significante verschillen tussen de twee behandelingsgroepen.

De IKDC-subscores alsook de resultaten van het IKDC Current Health Assessment Form en de gewijzigde Lysholm-score wezen ook op algehele verbeteringen ten opzichte van baseline in beide behandelingsgroepen, waarbij de resultaten numeriek iets beter waren in de Spherox-groep maar dit verschil was statistisch niet significant.

Pediatrische patiënten

Spherox is in een niet-interventioneel, open-label, multicentrisch surveillance-onderzoek geanalyseerd bij 60 adolescente patiënten met gesloten groeischijven, in de leeftijd van 15 tot < 18 jaar met focale kraakbeendefecten (ICRS-graad III of IV) in de knie met een defectgrootte van 0,75 – 12,00 cm². De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 16,5 jaar (leeftijdsbereik: 15 tot 17 jaar) met een gemiddelde BMI van 23,9. De gemiddelde (SD) follow-up tijd, gedefinieerd als het interval tussen de datum van implantatie en de datum van het follow-upbezoek, zoals gedocumenteerd door de arts, bedroeg 48,4 (19,5) maanden. De gemiddelde (SD) totale KOOS-score bij follow-up bij de pediatrische patiënten bedroeg 75,5 (18,2). MRI-resultaten volgens het MOCART-scoresysteem (0 = slechtste resultaat; 100 = beste resultaat) bij follow-up waren gemiddeld (SD) 74,9 (18,5) en varieerden van een minimum van 30 tot een maximum van 100.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vanwege de aard en het beoogde klinisch gebruik van Spherox zijn conventionele onderzoeken naar farmacokinetiek, absorptie, distributie, biotransformatie en eliminatie niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden *ex vivo* geproduceerde sferoïden geïmplant bij muizen (subcutane implantatie van kraakbeenexplantaten met humane sferoïden) of bij minivarkens (autologe sferoïden geïmplant in kraakbeendefecten). Er werden geen tekenen van ontsteking, synovitis, infecties, afstoting, hypertrofie of immunotoxiciteit, tumorigeniciteit of biodistributie waargenomen.

Uit een GLP-conform onderzoek naar de biodistributie en tumorigeniciteit bij NSG-muizen kwamen geen tekenen van biodistributie en/of migratie van geïmplanteerde humane sferoïden naar voren. Er werd geen reden waargenomen om potentiële tumorgenese of een verhoogde prevalentie van tumoren als gevolg van de geïmplanteerde sferoïden te vermoeden. In een onderzoek bij schapen werd na injectie van sferoïden in het kniegewricht ook geen biodistributie waargenomen.

Dit wijst erop dat het gebruik van sferoïden bij mensen geen risico's met zich meebrengt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

72 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij een temperatuur tussen 1 °C en 10 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Niet bestralen.

Om microbiële besmetting te voorkomen mag de buitenverpakking pas worden geopend vlak voor gebruik.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

De sferoïden worden geleverd in een applicator of een voorgevulde spuit als primaire verpakkingseenheid.

De applicator (schachtlengte 150 mm (co.fix 150)) is verpakt in een steriele koker met daaromheen een extra zak. Een koker kan maximaal twee stuks co.fix 150 bevatten. De katheter van de applicator is gemaakt van thermoplastisch polyurethaan; de afdichtdop is aan de ene zijde van acrylonitril-butadien-styreen en aan de andere zijde voorzien van een siliconen dop. De applicator wordt geleverd met een toedieningshulpmiddel (steriele injectiespuit).

De voorgevulde spuit bestaat uit een luerlock, een afdichtring en een dop. De spuit is verpakt in een steriele koker met een schroefdop met daaromheen een extra zak. Alle onderdelen van de voorgevulde spuit zijn gemaakt van polypropyleen, de afdichtring van isopreen. Als glijmiddel wordt siliconenolie gebruikt. De voorgevulde spuit wordt geleverd met een toedieningshulpmiddel (verblijfsanule of filterschacht).

Verpakkingsgrootte

Het aantal primaire verpakkingseenheden dat wordt geleverd, is afhankelijk van het soort primaire verpakkingseenheid en het aantal sferoïden dat nodig is voor de specifieke defectgrootte (10-70 sferoïden/cm²).

Eén applicator heeft een maximale capaciteit van 60 sferoïden in een volume van maximaal 200 microliter isotone natriumchlorideoplossing.

Eén voorgevulde spuit heeft een maximale capaciteit van 100 sferoïden in een volume van maximaal 1000 microliter isotone natriumchlorideoplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

Als de primaire of secundaire verpakking beschadigd is en dus niet steriel is, mag Spherox niet worden toegediend.

Overgebleven sferoïden mogen niet worden bewaard voor later gebruik.

Ongebruikt geneesmiddel en alle materiaal dat in contact is geweest met Spherox (solide en vloeibaar afvalmateriaal) dienen als potentieel infectieus afvalmateriaal te worden gehanteerd en vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor de hantering van materiaal afkomstig van mensen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2017

Datum van laatste verlenging: 29 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
DUITSLAND

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
DUITSLAND

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering en het gebruik van Spherox in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het trainingsprogramma en het gecontroleerde distributieprogramma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is erop gericht chirurgen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg training te bieden op het gebied van de juiste aankoop, bewaring en hantering van weefsel- en bloedmonsters en toepassing van Spherox.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Spherox in de handel wordt gebracht alle chirurgen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Spherox naar verwachting zullen gebruiken, het volgende voorlichtingsmateriaal tot hun beschikking hebben:

- de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor Spherox;
 - trainingsmateriaal voor chirurgen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg;
 - checklist voor voorschrijvers.
-
- **Het trainingsmateriaal voor chirurgen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** dient de volgende belangrijke onderdelen te bevatten:
 - informatie over Spherox, waaronder de goedgekeurde indicatie volgens de SmPC;
 - gedetailleerde beschrijving van de biopsieprocedure en bloedafname, waaronder de noodzaak om te testen op hepatitis B, hepatitis C, hiv en syfilis;
 - gedetailleerde beschrijving van de toediening van Spherox;
 - voorbereiding van de patiënt op de procedure en de daaropvolgende bewaking, waaronder aanbevelingen voor een revalidatieprogramma na de biopsie en na de implantatie;
 - instructies over het omgaan met bijwerkingen of ongewenste reacties die kunnen optreden tijdens/na de biopsie en/of na de implantatie;
 - de noodzaak om officieel te bevestigen dat voorafgaand aan de (eerste) biopsieprocedure de training heeft plaatsgevonden;
 - het belang van het invullen van de checklist voor voorschrijvers.
 - **De checklist voor voorschrijvers** dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:
 - bevestiging dat de patiënt die het geneesmiddel krijgt toegediend, de juiste patiënt is die het juiste geneesmiddel krijgt toegediend in de goedgekeurde indicatie volgens de SmPC;
 - instructies over de geschiktheid van de patiënt, waaronder de noodzaak om deze te controleren en testen op hepatitis C, hepatitis B, hiv en syfilis;
 - bevestiging van de juiste zijde van de implantatie;
 - een specifieke verwijzing naar het feit dat de patiënt is geïnformeerd en dat hij/zij de voordelen en risico's van het geneesmiddel en de daarbij behorende procedures begrijpt;
 - instructies over het omgaan met bijwerkingen of ongewenste reacties die kunnen optreden tijdens/na de biopsie en/of na de implantatie.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in iedere lidstaat waar Spherox in de handel wordt gebracht een systeem aanwezig is voor de toegangscontrole tot het product dat verder gaat dan het controleniveau dat wordt gegarandeerd door standaard risicobeperkende maatregelen. Er dient aan de volgende vereisten te worden voldaan voordat het product wordt voorgeschreven en verstrekt:

- specifiek testen van de patiënt om naleving van de strikt gedefinieerde klinische criteria te garanderen;
- de patiënt dient te documenteren dat hij/zij de informatie over het product heeft ontvangen en begrepen;
- het product zal alleen beschikbaar zijn voor chirurgen die gekwalificeerd zijn en een gespecialiseerde chirurgentraining hebben gehad in de ACI-procedure van Spherox en is daarom beperkt tot toepasselijk gespecialiseerde gezondheidszorginstellingen;
- maatregelen om de traceerbaarheid van het product en de identificatie te garanderen van de patiënt en het product bij elke stap.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Zak

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spherox 10-70 sferoïden/cm² suspensie voor implantatie
sferoïden van humane autologe matrix-geassocieerde chondrocyten

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Dit geneesmiddel bevat een specifiek aantal sferoïden van humane autologe matrix-geassocieerde chondrocyten afhankelijk van de defectgrootte (10-70 sferoïden/cm²).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: natriumchloride

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor implantatie.

In het geval van een toedieningssysteem co.fix 150 mm als primaire verpakkingseenheid:

{1 of 2} {toedieningssysteem/toedieningssystemen} co.fix 150 mm dat/die {aantal sferoïden} sferoïden bevat(ten) in een steriele koker

In het geval van een spuit als primaire verpakkingseenheid:

1 spuit die {aantal sferoïden} sferoïden bevat in een steriele koker

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intra-articulair gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD maand JJJJ} om {uur} CET

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren tussen 1 °C en 10 °C, niet in de vriezer bewaren, niet bestralen, om microbiële besmetting te voorkomen mag de buitenverpakking pas worden geopend vlak voor gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat menselijke cellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor de hantering van afvalmateriaal afkomstig van mensen.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CO.DON GmbH, Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig, Duitsland
Tel.: +49 341 99190 200, Fax: +49 341 99190 309, E-mail: info@codon.de

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het geval van een toedieningssysteem co.fix 150 mm als primaire verpakkingseenheid:
EU/1/17/1181/001

In het geval van een spuit als primaire verpakkingseenheid:
EU/1/17/1181/002

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Pt Naam, Pt ID: {Naam van de patiënt}, {ID van de patiënt}
Partij {Partijnummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE SECUNDAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Koker voor toedieningssysteem co.fix 150 mm of spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spherox 10-70 sferoïden/cm² suspensie voor implantatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intra-articulair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD maand JJJJ} om {uur} CET

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

{ID van de patiënt (waaronder het partijnummer)}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

In het geval van een toedieningssysteem co.fix 150 mm als primaire verpakkingseenheid:
{1 of 2} {toedieningssysteem/toedieningssystemen} co.fix 150 mm in een steriele koker

In het geval van een spuit als primaire verpakkingseenheid:
1 spuit in een steriele koker

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Toedieningssysteem co.fix 150 mm of spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Toedieningssysteem co.fix 150 mm:
Spherox 10-70 sferoïden/cm² suspensie voor implantatie

Spuit:
Spherox 10-70 sferoïden/cm² suspensie voor implantatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intra-articulair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Toedieningssysteem co.fix 150 mm:
EXP {DD maand JJJJ} om {uur} CET

Spuit:
EXP {DD maand JJJJ} om {uur} CET

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

{Partijnummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

{Aantal sferoïden} sf

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Spherox 10-70 sferoiden/cm² suspensie voor implantatie sferoiden van humane autologe matrix-geassocieerde chondrocyten

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of fysiotherapeut.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Spherox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Spherox en waarvoor wordt dit middel gebruikt

Spherox is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om **beschadigd kraakbeen in de knie te repareren** bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar bij wie de botten in het gewricht zijn uitgegroeid. Kraakbeen is een harde, gladde laag in uw gewrichten, aan de uiteinden van de botten. Het beschermt de botten en zorgt ervoor dat uw gewrichten soepel functioneren. Spherox wordt gebruikt bij volwassenen of jongeren tot 18 jaar bij wie de botten zijn uitgegroeid, wanneer het kraakbeen in het kniegewricht beschadigd is, bijvoorbeeld als gevolg van acuut letsel, zoals een val, of langdurige slijtage als gevolg van verkeerde belasting van het gewricht. Spherox wordt gebruikt voor de behandeling van defecten tot 10 cm² groot.

Spherox bestaat uit zogenaamde sferoiden. Een sferoïde lijkt op een heel klein pareltje van kraakbeencellen en kraakbeenmateriaal die zijn afgeleid van uw eigen lichaam. Om de sferoiden te maken, wordt tijdens een kleine operatie van een van uw gewrichten een klein kraakbeenmonster afgenomen. In het laboratorium wordt dit monster gekweekt om er het geneesmiddel mee te maken. De sferoiden worden door middel van een operatie in het beschadigde kraakbeengebied geïmplant, waar ze zich hechten aan het beschadigde gedeelte. Vervolgens wordt verwacht dat de sferoiden de schade na verloop van tijd zullen repareren met gezond en functioneel kraakbeen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken

- De botten in het kniegewricht zijn nog niet uitgegroeid
- U heeft gevorderde gewrichts- en botontsteking met schade in het aangedane gewricht (artrose)
- U bent geïnfecteerd met hiv (het virus dat aids veroorzaakt), hepatitis B-virus of hepatitis C-virus

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend als u ook andere gewrichtsproblemen of overgewicht heeft. Het slagen van de procedure kan hierdoor namelijk negatief worden beïnvloed.

Spherox wordt bij voorkeur geïmplanteerd in een in andere opzichten gezond gewricht. Andere gewrichtsproblemen moeten worden gecorrigeerd vóór of op het moment van de Spherox-implantatie.

Na de behandeling kan er een bloeding zijn in het kniegewricht en mogelijk in het omringende gebied, met name als u makkelijk een bloeding krijgt of als tijdens de behandeling een bloeding niet volledig kon worden gestelpt. De arts controleert van tevoren uw risico op een bloeding na de behandeling. In dat geval krijgt u medicatie om het risico op een bloeding na de behandeling te verminderen.

Revalidatieprogramma

Volg na de implantatie het revalidatieprogramma nauwgezet. **Hervat fysieke activiteit alleen op advies** van uw arts. Te snelle hervatting van intensieve activiteit kan ten koste gaan van het voordeel en de duurzaamheid van de behandeling met Spherox.

Andere gevallen waarin Spherox niet kan worden geleverd

Zelfs als reeds een kraakbeenmonster is genomen, kan het gebeuren dat u niet met Spherox kan worden behandeld. Dit kan het geval zijn omdat het genomen monster niet van voldoende kwaliteit is om het product te vervaardigen. Uw arts moet mogelijk een alternatieve behandeling voor u kiezen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Spherox **mag niet gebruikt worden** bij kinderen of jongeren tot 18 jaar bij wie de botten in het kniegewricht niet zijn uitgegroeid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Spherox nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Spherox wordt **niet aanbevolen** bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, aangezien het tijdens een operatie wordt toegediend. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De chirurgische ingreep voor implantatie van dit geneesmiddel kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de revalidatieperiode kunnen uw rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen beperkt zijn. Volg de instructies van uw arts of fysiotherapeut nauwgezet op.

3. Hoe gebruikt u dit middel

Spherox mag alleen worden geïmplanteerd door een specialist in een medische instelling en mag alleen worden gebruikt voor de patiënt voor wie het werd bereid.

Een behandeling met Spherox bestaat uit twee stappen:

Bezoek 1:

Beoordeling van de schade aan het kraakbeen, monster- en bloedafname

Tijdens het eerste bezoek zal de arts de schade aan het kraakbeen van uw knie onderzoeken tijdens een verkennende operatie. Dit wordt meestal gedaan door middel van een kijkoperatie waarbij heel kleine sneetjes (incisies) worden gemaakt met behulp van een speciaal instrument waarmee de binnenkant van de knie kan worden bekeken (artroscopie).

Als Spherox voor u geschikt is, neemt de arts een klein **kraakbeenmonster van uw gewricht**. Heel waarschijnlijk is dat van hetzelfde kniegewricht dat moet worden behandeld. Uw kraakbeencellen worden in een laboratorium aan dit monster onttrokken en vervolgens gekweekt om de sferoïden te maken waaruit Spherox bestaat. Dit proces duurt ongeveer 6 tot 8 weken.

Bezoek 2:

Implantatie van Spherox

Tijdens een tweede operatie wordt Spherox geïmplant in het beschadigde gebied van het kraakbeen in de knie. Dit kan worden gedaan door middel van een kijkoperatie.

Revalidatie

Om ervoor te zorgen dat uw kniegewricht goed geneest, zult u een op uw persoon afgestemd revalidatieprogramma moeten volgen. Dit kan tot één jaar duren. Uw arts of fysiotherapeut zal u adviseren.

Zeer belangrijk: volg het advies van uw arts en fysiotherapeut nauwgezet op. Het risico dat de behandeling faalt kan toenemen als u **uw revalidatieschema niet volgt**.

Wees heel voorzichtig met het buigen en belasten van uw behandelde gewricht. Tijdens de revalidatieperiode zal het gewicht waarmee u het gewricht kunt belasten geleidelijk toenemen. Hoe snel dit gebeurt hangt onder andere af van uw lichaamsgewicht en de omvang van de schade aan het kraakbeen. Afhankelijk van de toestand van het behandelde kniegewricht moet u mogelijk een brace dragen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of fysiotherapeut.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bijwerkingen die na de implantatie van Spherox optreden zijn meestal het gevolg van de operatie. Deze geregistreerde bijwerkingen, die ofwel door het geneesmiddel ofwel door de operatie veroorzaakt worden, waren in de meeste gevallen niet ernstig.

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- overgevoeligheid (allergie) (een of meer van de volgende symptomen kunnen voorkomen: roodheid van de huid, zwelling in het behandelde gebied, lage bloeddruk, moeite met ademen, gezwollen tong of keel, zwakke en snelle pols, misselijkheid, braken, diarree, duizeligheid, flauwvallen, koorts)
- bloedstolsel in een bloedvat (een of meer van de volgende symptomen kunnen voorkomen: zwelling in het been, pijn, toegenomen warmte in het been)

Andere bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen zich voordoen in de volgende frequenties:

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- vochtophoping in de knie
- pijn in de knie
- zwelling in de knie
- ophoping van te veel vocht in het beenmerg
- pijn

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- vergroting van de kraakbeencellen, zachter worden van het kraakbeen. ***U merkt mogelijk verschijnselen, zoals zwelling of pijn van de weefsels rondom de knie.***
- krakende geluiden in de knie
- gewrichtsblokkering in de knie
- loopstoornis
- weefselknobbel in de knie, kraakbeen- of botfragment dat zich vrij in het kniegewricht beweegt. ***U merkt mogelijk verschijnselen, zoals sterke zwelling zonder pijn van de behandelde knie, plotse pijn of moeite met het bewegen van de behandelde knie.***
- kraakbeencellen in Spherox overleven niet en groeien niet
- een beschadiging van het kraakbeen van de knie
- letsel van ligamenten
- peesontsteking
- spierzwakte
- pijn aan de voorkant van de knie of knieschijf
- zwelling van het behandelde been als gevolg van geblokkeerde afvoer van weefselvocht via de lymfevaten
- littekenpijn
- afsluiting van een bloedvat in de long
- ontsteking van de binnenste laag van het gewrichtskapsel

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- verstoorde botvorming, afsterven van botweefsel, botvorming buiten het skelet. ***U merkt mogelijk verschijnselen, zoals zwelling of pijn van de weefsels rondom de knie.***
- infectie op de plaats van implantatie
- ontsteking van het kniegewricht veroorzaakt door bacteriën of schimmels
- gedeeltelijke of volledige loslating van het weefsel onder het bot en het omringende kraakbeen
- ontsteking van het beenmerg veroorzaakt door bacteriën of schimmels
- ontsteking van de huid en/of weke delen veroorzaakt door bacteriën of schimmels
- pijn onder de knieschijf door ontsteking van de weke delen
- ontsteking van aders in combinatie met de vorming van een bloedstolsel vlakbij het huidoppervlak (klachten: bijv. roodheid en/of warmte van de huid langs de ader, gevoeligheid, pijn)
- complicatie bij de genezing in het gebied van de behandeling
- opnieuw open gaan van een gesloten wond
- blauwe plek

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- ongemak

Niet bekend: frequentie kan niet worden bepaald

- vorming van overmatig littekenweefsel in het kniegewricht en/of de omgeving van weke delen
- infectie van de longen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of fysiotherapeut. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel

Dit product wordt zorgvuldig bewaard door medisch personeel in het ziekenhuis waar het geneesmiddel aan u gegeven wordt. De bewaarinstructie voor hen is als volgt:

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (1 °C - 10 °C).

Niet in de vriezer bewaren. Niet bestralen.

Om microbiële besmetting te voorkomen mag de buitenverpakking pas worden geopend vlak voor gebruik.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel

- De werkzame stof in dit middel zijn sferoïden die bestaan uit kraakbeencellen en kraakbeenmateriaal die zijn afgeleid van uw eigen lichaam. Spherox bevat 10-70 sferoïden per cm² van het kraakbeendefect.
- De andere stof in dit middel is natriumchloride, dat als transportoplossing wordt gebruikt.

Hoe ziet Spherox eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Suspensie voor implantatie.

Spherox bevat zogenaamde sferoïden die bestaan uit levende kraakbeencellen met een niet-cellulair gedeelte voor het repareren van kraakbeendefecten. De sferoïden lijken op witte tot witgelige pareltjes. Ze worden getransporteerd in een heldere kleurloze oplossing. Spherox wordt gebruiksklaar verpakt geleverd aan de arts. De verpakking kan bestaan uit een spuit of een speciaal toedieningssysteem genaamd co.fix. Dat is een katheter (dun buisje) met een schachtlengte van 150 mm. De applicator co.fix 150 is verpakt in een steriele koker met daaromheen een extra zak. De voorgevulde spuit is verpakt in een steriele koker met daaromheen een extra zak.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig, Duitsland
Tel. +49 341 99190 200
Fax: +49 341 99190 309
E-mail: info@codon.de

Fabrikant

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.