BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spherox 10–70 sfäroider/cm^2 suspension för implantation

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

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

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Varje förfylld spruta eller applikator innehåller ett visst antal sfäroider i enlighet med den defektstorlek (10–70 sfäroider/cm^2) som ska behandlas.

En fullständig förteckning över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension för implantation.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reparation av symtomatiska ledbroskdefekter i den femurkondyl och patella (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS] grad III eller IV) med defektstorlek upp till 10 cm^2 hos vuxna och ungdomar med sluten epifystillväxtplatta i den drabbade leden.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

<u>Dosering</u>

10–70 sfäroider appliceras per kvadratcentimeter defekt.

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

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Spherox för barn och ungdomar med öppen epifystillväxtplatta i den drabbade leden har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För intraartikulär användning.

Spherox administreras till patienter genom intraartikulär implantation.

Behandlingen med Spherox är ett förfarande i två steg.

Det första steget, en biopsi, utföras under ett kirurgiskt ingrepp (helst en artroskopi eller mini-artrotomi). Under artroskopin eller artrotomin ska defekten och broskets defektstorlek fastställas så exakt som möjligt. Efter biopsin kommer broskcellerna att odlas vid tillverkningsanläggningen tills de bildar sfäroider som utgör Spherox. Processen tar cirka 6 till 8 veckor.

Under ett andra steg måste implantationen genomföras under ett kirurgiskt ingrepp (artroskopi eller mini-artrotomi är att föredra). En debridering av det defekta området är nödvändig. Den subkondrala plattan får inte skadas. Sfäroiderna tillhandahålls i en förfylld spruta eller applikator (stamlängd 150 mm (co.fix 150)). Sfäroider ska appliceras jämnt på defektbädden och vid behov spridas över hela det defekta området med hjälp av kirurgiska instrument. Sfäroiderna självhäftar inom 20 minuter mot defektbädden. Operationssåret kan tillslutas efteråt utan något ytterligare skydd över det behandlade området (såsom. en periostal lambå, matrisstöd), eller någon fixering av sfäroiderna med hjälp av fibrinlim. Behandling av defektstorlekar upp till 10 cm^2 är möjlig för både enstaka och närliggande defekter (kombinerat område).

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Kravet på spårbarhet av läkemedel för cellbaserad avancerad behandling måste beaktas. För att säkerställa spårbarhet ska läkemedlets namn, tillverkningssatsnummer och den behandlade patientens namn sparas under en period på 30 år efter produktens utgångsdatum.

Autolog användning

Spherox är endast avsett för autolog användning och ska under inga omständigheter ges till någon annan patient än donatorn. Spherox får inte administreras om informationen på produktens etikett och fraktdokumenten inte överensstämmer med patientens identitet. Löpnumret (lotnummer) på primärförpackningen måste också kontrolleras före administrering.

Allmänt

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

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

Särskilda försiktighetsåtgärder

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

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

Samtidiga ledproblem såsom tidig osteoartrit, subkondrala bendefekter, ledinstabilitet, lesioner i ligament eller menisk, onormal viktfördelning i leden, varus- eller valgusfelställning, felställning eller instabilitet i knäleden samt metaboliska, inflammatoriska, immunologiska eller neoplastiska sjukdomar i den drabbade leden kan potentiellt medföra komplikationer. Obehandlat benödem som motsvarar den broskdefekt som ska behandlas kan försämra ingreppets resultat. Om så är möjligt ska samtidiga ledproblem åtgärdas före eller senast vid tiden för Spherox-implantationen.

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

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

Applicering av Spherox hos patienter med kraftigt övervikt rekommenderas inte.

Rehabilitering

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

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

Fall där Spherox inte kan tillhandahållas

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.
Lokalt tillförda antibiotika eller desinfektionsmedel kan ha potentiellt toxiska effekter på ledbrosk och det rekommenderas inte att Spherox kommer i direkt kontakt med dessa ämnen.
I de pivotala studierna av Spherox uteslöts patienter om de genomgick medicinsk behandling med kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska uppgifter om exponerade graviditeter saknas för autologa kondrocyter eller sfäroider från autologa kondrocyter.
Spherox används för att reparera broskdefekter i leden och implanteras av denna anledning under ett kirurgiskt ingrepp, varför det inte rekommenderas för användning till gravida kvinnor.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det kirurgiska förfarandet (d.v.s. biopsin eller implantationen av Spherox) kommer att ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Under rehabiliteringstiden kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner också vara nedsatt till följd av sänkt rörlighet. Patienterna ska därför vända sig till sin behandlande läkare och strikt följa hans eller hennes råd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Information om biverkningar från kliniska prövningar och en icke-interventionell studie på ungdomar samt efter marknadsgodkännande är tillgänglig. Under behandlingen med Spherox kan kirurgirelaterade (implantation) eller Spherox-relaterade biverkningar uppstå.

Tabell över biverkningar

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

Tabell 1: Biverkningar relaterade till Spherox

Organsystemklass (SOC)	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Sällsynta	Cellulit Osteomyelit
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Benmärgsödem Ledutgjutning Ledsmärta Ledsvullnad
	Mindre vanliga	Kondromalaci Ljud i led Låsning i led Synovialcysta Kondropati Synovit

Organsystemklass (SOC)	Frekvens	Biverkning
		Löst fragment i leden
	Sällsynta	Osteokondros Osteonekros Osteofytbildning Infektiös artrit
	Ingen känd frekvens	Artrofibros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta
	Mindre vanliga	Gångrubbning
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Hypertrofi Transplantatförlust
	Sällsynta	Delaminering av transplantatet Infektion på implantatstället Inflammation i den infrapatellära fettkudden

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Hypertrofi
En symtomatisk hypertrofi på implantatstället kan ske under behandling med Spherox med smärta som följd.

Biverkningar relaterade till det kirurgiska ingreppet:

Följande biverkningar som anses vara kirurgirelaterade har rapporterats under kliniska studier och/eller spontant:

- SOC Infektioner och infestationer: pneumoni (ingen känd frekvens)
- SOC Blodkärl: lymfödem (mindra vanliga), tromboflebit (sällsynta), djup ventrombos (mindre vanliga), hematom (sällsynta)
- SOC Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: lungemboli (mindre vanliga)
- SOC Hud och subkutan vävnad: smärta i ärret (mindre vanliga)
- SOC Muskuloskeletala systemet och bindväv: ledutgjutning (vanliga), artralgi (vanliga), ledsvullnad (vanliga), tendonit (mindre vanliga), muskelsvaghet (mindre vanliga), patellofemoralt smärtsyndrom (mindre vanliga), osteonekros (sällsynta), synovit (mindre vanliga), lös kropp i leden (mindre vanliga)
- SOC Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: smärta (vanliga), gångrubbning (mindre vanliga), obehag (mycket sällsynta)
- SOC Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer: ligamentskada (mindre vanliga), suturrelaterad komplikation (sällsynta), såröppning (sällsynta)

De registrerade produkt- och kirurgirelaterade biverkningarna var i de flesta fall inte allvarliga.

Pediatrisk population

Generellt observerades samma frekvenser och typer av biverkningar hos pediatriska patienter som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt

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

Spherox har analyserats i en prospektiv, randomiserad, okontrollerad, öppen klinisk fas II-multicenterprövning med 75 patienter med fokala broskdefekter (ICRS grad III eller IV) i knät med en defektstorlek på 4–10 cm². Tjugofem patienter behandlades med 10–30 sfäroider/cm² defekt, 25 med 40–70 sfäroider/cm² defekt och 25 med 3–7 sfäroider/cm² defekt. ITT-populationen (intention-to-treat) bestod av 73 patienter. Den genomsnittliga patientåldern var 34 år (intervall på 19 till 48 år) med ett genomsnittligt kroppsmasseindex (BMI) på 25,2. I samtliga tre dosgrupper kunde en signifikant förbättring ($\alpha < 0,05$) av KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) ses efter 12, 24, 36, 48 och 60 månader jämfört med före behandling. I ”samtliga dosgrupper” ökade genomsnittligt totalt KOOS under det första året efter behandling från 57,0 ± 15,2 till 73,4 ± 17,3 på en skala från 0 (sämst) till 100 (bäst) och fortsatte öka något, och nådde 74,6 ± 17,6 efter 18 månader, 73,8 ± 18,4 efter två år, 77,0 ± 17,8 efter tre år, 77,1 ± 18,6 efter fyra år och 76,9 ± 19,3 vid slutlig uppföljning efter fem år. Förändringarna inom varje dosgrupp var av liknande storlek, och de tre analyserna mellan grupperna (parvisa) avslöjade inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna.
Ytterligare patientpoäng, t.ex. IKDC (International Knee Documentation Committee; subjektiv bedömning av knät) och Lysholm-poäng visade också efter 12, 24, 36, 48 och 60 månader en signifikant förbättring jämfört med värdet före behandling.
Resultaten från magnetisk resonanstomografi (MR) i enlighet med MOCART-poängsystemet (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) (0 = sämst resultat; 100 = bäst resultat) visade en förbättring inom de första 60 månaderna från 59,8 vid besök 2 (3 månader efter behandling) upp till 75,0 poäng i gruppen av patienter som behandlades med 3–7 sfäroider/cm² defekt, från 64,5 vid besök 2 upp till 76,4 poäng i dosgruppen av 10–30 sfäroider/cm² defekt, och från 64,7 vid besök 2 upp till 73,6 poäng i dosgruppen av 40–70 sfäroider/cm² defekt.

Dessutom utfördes en prospektiv, randomiserad, okontrollerad, klinisk fas III-multicenterprövning. Syftet med studien var att jämföra effekt och säkerhet hos behandlingen av broskdefekter (1 till mindre än 4 cm²) vid knäledens femorala kondyl med Spherox och mikrofrakturbehandling under en

period av 5 år. Pivotala effektdata baserades på en interimsanalys 12 månader efter behandling. Ytterligare statistiska bedömningar utfördes 24, 36, 48 och 60 månader efter behandling.

Behandlingsgrupperna balanserades avseende storlek, demografi och sjukdomsbakgrund. I analyspopulationen ingick 102 patienter (41 kvinnor, 61 män) med en genomsnittlig ålder av 37 år (intervall mellan 18 och 49 år) och ett genomsnittligt kroppsmasseindex (BMI) på 25,8. Defektstorlekarna varierade mellan 0,5 och 4 cm^2. ICRS-graderna var främst IV A, följt av IIIB och IIIA (56, 22 respektive 10 patienter). Ingen av patienterna hade fått tidigare behandling med mikrofraktur för sin lesion mindre än ett år före screening.
Bedömningen av ”totalt KOOS” för populationen visade att båda behandlingarna gav en statistiskt signifikant förbättring jämfört med baseline (dagen före atroskopi). För patienterna som behandlades med Spherox steg genomsnittligt totalt KOOS (skala på 0–100 ± SD) från 56,6 ± 15,4 vid baseline till 81,5 ± 17,3 24 månader efter behandlingen. För patienterna som behandlades genom mikrofraktur steg genomsnittligt totalt KOOS från 51,7 ± 16,5 till 72,6 ± 19,5 efter 24 månader ($p < 0,0001$ för båda behandlingsgrupper). Vad gäller analysen mellan grupper klarade behandlingen med Spherox testet av ”non-inferiority” (inte sämre än) jämfört med mikrofraktur (Δ på 6,1 med en lägre koncentration av KI lika med –0,4 vid bedömningen vid 24 månader).
Resultaten vid senare tidpunkter överensstämde med dessa fynd. Vid uppföljning efter 60 månader var totalt KOOS 84,5 ± 16,1 efter behandling med Spherox jämfört med 75,4 ± 19,6 efter mikrofraktur. Den totala MOCART-poängen 3, 12, 18, 24 fram till 60 månader efter behandlingen skiljde sig inte signifikant mellan de två behandlingsgrupperna.
IKDC-delresultaten samt resultaten från IKDC:s formulär för aktuell hälsobedömning och den modifierade Lysholm-poängen avslöjade också totala förbättringar från baseline i båda behandlingsgrupperna med något bättre numeriska resultat i Spherox-gruppen men utan statistisk signifikans.

Pediatrisk population

Spherox har analyserats i en icke-interventionell, öppen multicenterstudie med övervakning av 60 ungdomspatienter med slutna epifystillväxtplattor i åldern 15 till < 18 år med fokala broskdefekter (ICRS-grad III eller IV) i knäna med en defektstorlek på 0,75-12,00 cm^2. Genomsnittlig patientålder var 16,5 år (intervall 15 till 17 år) med ett genomsnittligt kroppsmasseindex (BMI) på 23,9. Genomsnittlig (SD) uppföljningstid, definierad som tiden från implantationsdatumet till datumet för uppföljningsbesöket enligt läkarens dokumentation var 48,4 (19,5) månader. Genomsnittlig (SD) total KOOS-poäng i den pediatriska populationen vid uppföljning var 75,5 (18,2). MR-resultat enligt poängsystemet MOCART (0 = sämsta resultat; 100 = bästa resultat) vid uppföljning var i genomsnitt (SD) 74,9 (18,5) och varierade från lägst 30 till högst 100.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sfäroider som producerats *ex vivo* implanterades i möss (subkutan implantation av broskexplantat med humana sfäroider) eller i minigris (autologa sfäroider implanterade i broskdefekter). Inga tecken sågs på inflammation, synovit, infektioner, avstötning, hypertrofi eller immuntoxicitet, tumorigenicitet eller biodistribution.
En undersökning i enlighet med god laboratoriesed (GLP) av biodistribution och tumorigenicitet i NSG-möss visade inga tecken på biodistribution och/eller migration från implanterade humana sfäroider. Ingen misstanke om potentiell tumorigenicitet eller ökad prevalens av tumörer till följd av implanterade sfäroider observerades. I en studie på får sågs heller ingen biodistribution efter injektion av sfäroider i knäleden.
Detta tyder på att det inte finns några risker vid användning av sfäroider på människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

72 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid temperaturer mellan 1 °C och 10 °C
Får ej frysas.
Får ej bestrålas.
Öppna inte den yttre förpackningen före användningen för att förhindra mikrobiell kontaminering.

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

Sfäroiderna tillhandahålls i en applikator eller förfylld spruta som primärförpackningsenhet.

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

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

<u>Förpackningsstorlekar</u>

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

En applikator har en maximal kapacitet av 60 sfäroider i en volym av upp till 200 mikroliter fysiologisk natriumkloridlösning.
En förfylld spruta har en maximal kapacitet av 100 sfäroider i en volym av upp till 1 000 mikroliter fysiologisk natriumkloridlösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

<u>Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet</u>:

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

Överblivna sfäroider får inte förvaras för senare applicering.

Ej använt läkemedel och allt material som har kommit i kontakt med Spherox (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som eventuellt infektiöst avfall enligt gällande anvisningar om hantering av material av humant ursprung.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 juli 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 29 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
TYSKLAND

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
TYSKLAND

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
TYSKLAND

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
TYSKLAND

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen och användningen av Spherox i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om innehållet och utformningen av utbildningsprogrammet och ett kontrollerat distributionssystem, inräknat kommunikationsmedier, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Utbildningsprogrammet är avsett att ge kirurger och annan hälso- och sjukvårdspersonal utbildning om korrekt inköp, förvaring och hantering av vävnader och blodprover samt tillämpning av Spherox.

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

- Produktresumén för Spherox
- Utbildningsmaterial för kirurger och för annan hälso- och sjukvårdspersonal
- Förskrivarens checklista

- **Utbildningsmaterialet för kirurger och annan hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande centrala delar:
    - Information om Spherox, inräknat den godkända indikationen enligt produktresumén.
    - Detaljerad beskrivning av förfarandet för biopsitagning och blodprovstagning, inklusive behov av att testa för hepatit B, hepatit C, hiv och syfilis.
    - Detaljerad beskrivning av tillämpning av Spherox.
    - Förberedelse av patienten inför förfarandet och efterföljande övervakning, inklusive rekommendationer om ett rehabiliteringsprogram efter biopsi och implantation.
    - Anvisningar om hantering av biverkningar eller reaktioner som kan inträffa under/efter biopsi och/eller implantation.
    - Information om att det officiellt måste bekräftas att utbildningen har genomförts före (den första) biopsin.
    - Vikten av att fylla i förskrivarens checklista.

- **Förskrivarens checklista** ska innehålla följande centrala element:
    - Bekräftelse att patienten som får läkemedlet är den rätta patienten som får det korrekta läkemedlet med den godkända indikationen enligt produktresumén.
    - Anvisningar om patientens lämplighet, inklusive behov av screening och testning av hepatit B, hepatit C, hiv och syfilis.

- Bekräftelse av rätt sida för implantationen.
- En specifik hänvisning till att patienten har informerats och förstår nyttan och riskerna med läkemedlet och de förknippade förfarandena.
- Anvisningar om hantering av biverkningar eller reaktioner som kan inträffa under/efter biopsi och/eller implantation.

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

- Specifik testning av patienten för att säkerställa efterlevnad av strikt definierade kliniska kriterier.
- Patienten ska dokumentera mottagandet av informationen om läkemedlet och att den har förståtts
- Läkemedlet kommer bara att finnas tillgängligt för kvalificerade och specialiserade kirurger som har utbildning i ACI-förfarandet för Spherox och är därför begränsat till lämpligt specialiserade sjukvårdsinrättningar.
- Åtgärder för att säkerställa läkemedlets spårbarhet och garantera identifieringen av patienten och läkemedlet i varje steg.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Påse

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spherox 10–70 sfäroider/cm^2 suspension för implantation
sfäroider av humana autologa matrixassocierade kondrocyter

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

Detta läkemedel innehåller ett specifikt antal sfäroider av humana autologa matrixassocierade kondrocyter i enlighet med defektstorleken (10–70 sfäroider/cm^2).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: natriumklorid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Suspension för implantation.
Om appliceringssystem co.fix 150 mm används som primärförpackningsenhet:
{1 eller 2} appliceringssystem co.fix 150 mm som innehåller {antal sfäroider} sfäroider i en steril tub

Om spruta används som primärförpackningsenhet:
1 spruta som innehåller {antal sfäroider} sfäroider i en steril tub

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intraartikulär användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {DD månad ÅÅÅÅ} vid {timmar} CET

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Detta läkemedel innehåller humana celler. Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar om hantering av avfall av humant ursprung.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Pt-namn, Pt-ID: {Patientnamn}, {Patient-ID}
Lot {tillverkningssatsnummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

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

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN SEKUNDÄRA FÖRPACKNINGEN

Tub för appliceringssystem co.fix 150 mm eller spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spherox 10–70 sfäroider/cm^2 suspension för implantation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intraartikulär användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {DD månad ÅÅÅÅ} vid {timmar} CET

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

{Patient-ID (inräknat tillverkningssatsnumret)}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

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

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Appliceringssystem co.fix 150 mm eller spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Appliceringssystem co.fix 150 mm:
Spherox 10–70 sfäroider/cm^2 suspension för implantation

Spruta:
Spherox 10–70 sfäroider/cm^2 suspension för implantation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intraartikulär användning

3. UTGÅNGSDATUM

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

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

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

{Tillverkningssatsnummer}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

{Antal sfäroider} sf

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Spherox 10–70 sfäroider/cm^2 suspension för implantation
sfäroider av humana autologa matrixassocierade kondrocyter

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjukgymnast. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Spherox är och vad det används för

Spherox är ett läkemedel som används för att **reparera skador på brosket i knät** hos vuxna och ungdomar vars ben i leden har slutat växa. Brosk är ett hårt, glatt lager i lederna, på benets ändar. Det skyddar benen och gör att dina leder kan röra sig smidigt. Spherox används till vuxna eller ungdomar vars ben har slutat växa, när brosket i knäleden är skadat, som vid akut skada, till exempel ett fall eller långvarigt slitage på grund av felaktig viktbelastning av leden. Spherox används vid behandling av skador upp till 10 cm² i storlek.

Spherox består av så kallade sfäroider. En sfäroid ser ut som en liten pärla gjord av broskceller och broskmaterial som hämtats från din egen kropp. För att tillverka sfäroider tas ett litet broskprov från en av dina leder vid en mindre operation, och odlas sedan i laboratoriet för att tillverka läkemedlet. Sfäroiderna implanteras kirurgiskt i det skadade broskområdet och fäster vid den skadade delen. De förväntas därefter med tiden reparera skadan med friskt och fungerande brosk.

2. Vad du behöver veta innan du får Spherox

Använd inte Spherox

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

Varningar och försiktighet

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

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

Efter behandlingen kan blödning i knäleden och eventuellt i det omkringliggande området uppkomma, framför allt om du har en ökad blödningstendens eller om blödning under behandlingen inte helt

kunde förhindras. Läkaren kommer i förväg att kontrollera om du löper risk för en blödning efter behandlingen. I det fallet får du läkemedel för att minska risken för blödning efter behandlingen.

Rehabiliteringsprogram

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

Andra fall där Spherox inte kan tillhandahållas

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

Barn och ungdomar

Spherox **ska inte användas** till barn eller ungdomar vars ben i leden inte har slutat växa.

Andra läkemedel och Spherox

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

Graviditet och amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

Det kirurgiska ingreppet för att implantera detta läkemedel har påtaglig effekt på din förmåga att framföra och använda maskiner. Körförmågan och förmågan att använda maskiner kan vara nedsatt under rehabiliteringstiden. Följ råden från din läkare eller sjukgymnast noga.

3. Hur du använder Spherox

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

Behandling med Spherox är ett förfarande i två steg:

Besök 1:
Utvärdering av skada på brosket, prov- och blodtagning

Vid det första besöket kommer läkaren att undersöka skadan på ditt knäbrosk under en undersökande operation. Detta utförs vanligtvis som titthålskirurgi genom mycket små incisioner (snitt), med hjälp av ett specialinstrument för att se inuti knät (artroskopi).
Om Spherox är lämpligt för dig, kommer läkaren att ta ett litet **broskprov från din led**. Sannolikt från samma knäled som ska behandlas. Dina broskceller utvinns från detta prov i ett laboratorium och odlas därefter för att skapa de sfäroider som utgör Spherox. Detta förfarande tar omkring 6–8 veckor.

Besök 2:
Spherox-implantation

Spherox implanteras i det skadade broskområdet i knätunder en andra operation. Detta kan också utföras genom titthålskirurgi.

Rehabilitering

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar som uppstår efter implantationen av Spherox är oftast förknippade med operationen. Dessa registrerade biverkningar, antingen orsakade av läkemedlet eller operationen, var i de flesta fall inte allvarliga.

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

- överkänslighet (allergi) (ett eller flera av följande symtom kan uppkomma: hudrodnad, svullnad av det behandlade området, lågt blodtryck, andningssvårigheter, svullen tunga eller hals, svag och snabb puls, illamående, kräkningar, diarré, yrsel, svimning, feber)
- blodpropp i en ven (ett eller flera av följande symtom kan uppkomma: bensvullnad, smärta, ökad värmekänsla i benet)

Andra biverkningar:

Biverkningar med följande frekvenser kan förekomma:
Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer
- ansamling av vätska i knät
- smärta i knät
- svullnad i knät
- ansamling av vätska i benmärgen
- smärta

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

- ökad storlek på broskcellerna, uppmjukning av brosk. ***Du kan notera symtom, t.ex. svullnad eller smärta i vävnaderna runt knät.***
- knastrande ljud i knät
- låsning i knät
- nedsatt gångförmåga
- vävnadsklump som kan uppstå i knät, fragment av brosk eller ben som flyter fritt i knäleden. **Du kan notera symtom på t.ex. kraftig svullnad utan smärta i det behandlade knät, plötslig smärta eller problem att röra det behandlade knät.**
- broskceller i Spherox överlever och växer inte
- skada på brosket i knät av något slag
- ligamentskada
- seninflammation
- muskelsvaghet
- smärta framtill på knät eller i knäskålen
- svullnad i det behandlade benet till följd av förhindrat vätskeflöde via lymfkärlen
- smärta i ärrvävnad
- blockering av ett blodkärl i lungorna
- inflammation i ledkapselns inre skikt

Sällsynta: kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 personer

- problem med benbildning, död benvävnad, benbildning utanför skelettet. ***Du kan notera symtom, t.ex. svullnad eller smärta i vävnaderna runt leden.***
- infektion på implantatstället
- inflammation i knäleden orsakad av bakterier eller svampar
- delvis eller fullständig avlossning av vävnad under benet och runt omkring brosket
- inflammation i benmärgen orsakad av bakterier eller svampar
- inflammation i huden och/eller mjukvävnaden orsakad av bakterier eller svampar
- smärta nedanför knäskålen på grund av inflammation i mjukvävnaden
- inflammation i vener kombinerat med bildningen av en blodpropp nära hudytan (symtom: t.ex. rodnad och/eller värmekänsla i huden längs med venen, ömhet, smärta)
- läkningskomplikationer i behandlingsområdet
- återöppning av ett förslutet sår
- blåmärken

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- obehag

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- omfattande ärrvävnadsbildning i knäleden och/eller runt mjukvävnaden
- infektion i lungorna

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Spherox ska förvaras

Detta läkemedel kommer att förvaras noggrant av hälso- och sjukvårdspersonalen på sjukhuset där du får läkemedlet. Förvaringsanvisningarna för personalen är följande:

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP”.
Förvaras och transporteras kallt (1 °C–8 °C).
Får ej frysas. Får ej bestrålas.
Öppna inte den yttre förpackningen före användningen för att förhindra mikrobiell kontaminering.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Suspension för implantation.

Spherox innehåller så kallade sfäroider som består av levande broskceller med en icke-cellulär del för reparation av broskdefekter. Sfäroiderna ser ut som små vita till gulaktiga pärlor. De transporteras i en klar, färglös lösning. Spherox levereras till läkaren i en behållare och är klar för användning.
Behållaren kan vara en spruta eller ett särskilt appliceringssystem som kallas co.fix som är en kateter (en smal slang) där stammens längd är 150 mm.
Applikatorn co.fix 150 är förpackad i en steril tub och dessutom omgiven av en extra påse.
Den förfyllda sprutan är förpackad i en steril tub och dessutom omgiven av en extra påse.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Tyskland

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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