

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spherox 10 bis 70 Sphäroide/cm² Suspension zur Implantation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten zur Implantation, suspendiert in isotonischer Natriumchloridlösung.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Sphäroide sind kugelförmige Aggregate aus *ex vivo* expandierten humanen autologen Chondrozyten und selbst synthetisierter extrazellulärer Matrix.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Applikator enthält eine bestimmte Anzahl von Sphäroiden entsprechend der Defektgröße (10 bis 70 Sphäroide/cm²), die behandelt werden soll.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Implantation.

Weiß bis gelbliche Sphäroide aus Matrix-assoziierten autologen Chondrozyten in einer klaren, farblosen Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Reparatur symptomatischer Gelenkknorpeldefekte der Femurkondyle und der Patella des Knies (International-Cartilage-Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]-Grad III oder IV) mit Defektgrößen von bis zu 10 cm² bei Erwachsenen und Jugendlichen mit geschlossener Epiphysenfuge in dem betroffenen Gelenk.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Spherox ist nur zur autologen Verwendung bestimmt. Es muss von einem Facharzt für orthopädische Chirurgie und in einer medizinischen Einrichtung angewendet werden.

Dosierung

10 bis 70 Sphäroide werden pro Quadratzentimeter Defekt appliziert.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Patienten im Alter von über 50 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Kindern und Jugendlichen mit noch offener Epiphysenfuge in dem betroffenen Gelenk ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intraartikulären Anwendung.

Spherox wird den Patienten als intraartikuläre Implantation verabreicht.

Die Anwendung von Spherox ist ein zweistufiges Verfahren.

Im ersten Schritt wird eine Biopsie während eines chirurgischen Eingriffs (vorzugsweise einer Arthroskopie oder einer Mini-Arthrotomie) durchgeführt. Während der Arthroskopie oder Arthrotomie sollte der Defekt und die Defektgröße so genau wie möglich bestimmt werden. Nach der Biopsie werden die Knorpelzellen an der Herstellungsstätte kultiviert bis sie Spheroide formen, welche Spherox bilden. Der Prozess dauert ca. 6 bis 8 Wochen.

Im zweiten Schritt muss die Implantation während eines chirurgischen Eingriffs erfolgen (vorzugsweise einer Arthroskopie oder einer Mini-Arthrotomie). Ein Debridement des Defektbereichs ist erforderlich. Die subchondrale Knochenplatte sollte nicht beschädigt werden. Die Sphäroide werden in einer Fertigspritze oder einem Applikator geliefert (Schaftlänge 150 mm (co.fix 150)). Die Sphäroide müssen gleichmäßig auf den Grund des Defekts aufgebracht werden und, falls erforderlich, mit Hilfe chirurgischer Instrumente über den gesamten Defektbereich verteilt werden. Die Sphäroide haften innerhalb von 20 Minuten selbst auf dem Grund des Defekts. Danach kann die chirurgische Wunde ohne zusätzliche Abdeckung des behandelten Bereichs (z. B. Periostlappen; Matrix) oder Fixierung der Sphäroide mit Fibrinkleber geschlossen werden. Für die Behandlung von Defektgrößen bis zu 10 cm² kommen einzelne sowie aneinandergrenzende Defekte (Gesamtfläche) in Betracht.

Patienten, die mit Spherox behandelt werden, müssen einem spezifischen Rehabilitationsprogramm unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Das Programm kann je nach Empfehlung des Arztes bis zu einem Jahr dauern.

Hinweise zur Zubereitung und Handhabung von Spherox, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit nicht vollständig geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk.
- Primäre (generalisierte) Osteoarthritis.
- Fortgeschrittene Arthritis im betroffenen Gelenk (größer Grad II gemäß Kellgren und Lawrence).
- Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder mit HIV-1/2.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es gelte die Anforderungen zur Rückverfolgbarkeit für zellbasierte Arzneimittel für neuartige Therapien. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sollten der Name des Produktes, die Chargennummer und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfallsdatum des Produktes aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Spherox ist ausschließlich für die autologe medizinische Anwendung bestimmt und sollte unter keinen Umständen einem anderen Patienten als dem Spender verabreicht werden. Spherox darf nicht verabreicht werden, wenn die Informationen auf den Produktetiketten und Versanddokumenten nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen. Die Bestellnummer (Chargennummer) auf der Primärverpackung sollte vor der Anwendung ebenfalls überprüft werden.

Allgemeines

Spherox darf nicht verwendet werden, wenn die Primär- oder Sekundärverpackung beschädigt und daher unsteril ist.

Die Anwendung von Spherox bei Patienten mit Knorpeldefekten außerhalb des Kniegelenks wird nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spherox bei Patienten mit Knorpeldefekten außerhalb der Femurkondyle und der Patella des Knies ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Patienten mit lokalen Entzündungen oder akuten sowie kürzlich aufgetretenen Knochen- oder Gelenkinfektionen sollten vorübergehend zurückgestellt werden, bis die Erholung von der Infektion nachgewiesen ist.

In den zulassungsentscheidenden Studien zu Spherox wurden Patienten ausgeschlossen, falls sie Anzeichen chronischer Entzündungskrankheiten zeigten.

Gleichzeitig vorliegende Gelenkprobleme wie früh auftretende Arthrose, subchondrale Knochendefekte, Gelenkinstabilität, Verletzungen der Bänder oder des Meniskus, anormale Gewichtsverteilung im Gelenk, Varus- oder Valgusfehlstellung, Patellafehlstellung oder -instabilität und metabolische, entzündliche, immunologische oder neoplastische Erkrankungen des betroffenen Gelenks sind potenzielle erschwerende Faktoren. Unbehandelte Knochenödeme, die mit dem zu behandelnden Knorpeldefekt korrespondieren, können den Erfolg der Behandlung negativ beeinflussen. Wenn möglich, sollten begleitende Gelenkprobleme vor oder spätestens zum Zeitpunkt der Spherox-Implantation behoben werden.

Zur Entscheidung über die Behandlung sich gegenüberliegender Defekte („Kissing Lesions“ größer als ICRS-Grad II) müssen der Grad der Überlappung und die Position der Defekte im Gelenk in Betracht gezogen werden.

Postoperative Hämarthrose tritt vor allem bei Patienten mit einer Blutungsneigung oder bei mangelhafter chirurgischer Blutstillung auf. Die Blutgerinnung des Patienten ist vor dem chirurgischen Eingriff zu kontrollieren. Eine Thromboseprophylaxe ist gemäß den lokalen Leitlinien zu verabreichen.

Die Anwendung von Spherox bei übergewichtigen Patienten wird nicht empfohlen.

Rehabilitation

Nach der Implantation sollte der Patient einen angemessenen Rehabilitationsplan befolgen. Die Wiederaufnahme körperlicher Betätigung sollte gemäß den Empfehlungen des Arztes erfolgen. Eine zu frühe und zu starke Betätigung kann das Einheilen des Implantats und die Nachhaltigkeit des klinischen Nutzens von Spherox beeinträchtigen.

Die Einhaltung eines angemessenen Rehabilitationsprogramms nach der Implantation (insbesondere bei Patienten mit psychischen Störungen oder Abhängigkeit) ist erforderlich.

Fälle, in denen Spherox nicht geliefert werden kann

Falls die Herstellung der Sphäroide fehlgeschlagen ist oder falls die Freigabekriterien nicht erfüllt sind, z. B. aufgrund unzureichender Qualität des Biopsates, kann das Arzneimittel nicht geliefert werden. Der Arzt wird umgehend informiert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Lokal angewendete Antibiotika oder Desinfektionsmittel können potenziell toxisch für Gelenkknorpel sein und es wird nicht empfohlen, dass Spherox in direkten Kontakt mit diesen Substanzen kommt. In den Zulassungsentscheidenden Studien zu Spherox wurden Patienten ausgeschlossen, wenn Sie unter Behandlung mit Kortikosteroiden standen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von autologen Chondrozyten oder Sphäroiden aus autologen Chondrozyten während der Schwangerschaft liegen keine klinischen Daten vor.

Da Spherox angewendet wird, um Knorpeldefekte des Gelenks zu reparieren und daher während eines chirurgischen Eingriffs implantiert wird, wird es nicht für die Anwendung bei schwangeren Frauen empfohlen.

Stillzeit

Da Spherox zur Reparatur von Knorpeldefekten des Gelenks verwendet wird und daher während eines chirurgischen Eingriffs implantiert wird, wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

Fertilität

Zu möglichen Auswirkungen einer Behandlung mit Spherox auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der chirurgische Eingriff (d.h. die Biopsie oder die Implantation von Spherox) hat maßgeblich Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Rehabilitationsphase können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund eingeschränkter Bewegungsfähigkeit beeinträchtigt sein. Daher sollten die Patienten ihren behandelnden Arzt konsultieren und dessen Empfehlungen streng befolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es liegen Informationen zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien und einer nicht-interventionellen Studie an Jugendlichen sowie aus der Post-Marketing-Beobachtung vor. Während der Behandlung mit Spherox kann es zu Nebenwirkungen kommen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff (Implantation) oder in Zusammenhang mit Spherox auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Spherox in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen werden nachstehend in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die mit Spherox in Zusammenhang stehen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Cellulitis Osteomyelitis
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Knochenmarködem Gelenkguss Arthralgie Gelenkschwellung
	Gelegentlich	Chondromalazie Gelenkgeräusche Blockade des Gelenks Synovialzysten Chondropathie Synovitis freie Gelenkkörper
	Selten	Osteochondrose Osteonekrose Osteophytenbildung infektiöse Arthritis
	Unbekannt	Arthrofibrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen
	Gelegentlich	Gangstörungen
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Hypertrophie Transplantatverlust
	Selten	Delamination des Implantats Infektion an der Implantatstelle Entzündung des infrapatellaren Fettkörpers

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Delamination des Implantats

Delamination des Implantats bezeichnet die teilweise oder vollständige Ablösung des gebildeten Gewebes vom subchondralen Knochen und dem umliegenden Knorpel. Eine vollständige Delamination des Implantats ist eine schwere Komplikation, die von Schmerzen begleitet sein kann. Risikofaktoren sind insbesondere die fehlende Behandlung von Begleiterkrankungen wie beispielsweise Gelenkinstabilität oder die Nichteinhaltung des Rehabilitationsprogrammes.

Hypertrophie

Während der Behandlung mit Spherox kann eine symptomatische Transplantathypertrophie auftreten, die Schmerzen verursachen kann.

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff stehen:

Die folgenden mit dem chirurgischen Eingriff in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der klinischen Studien und/oder spontaner Berichte gemeldet:

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (unbekannt)
- SOC Gefäßerkrankungen: Lymphödem (gelegentlich), Thrombophlebitis (selten), tiefe Venenthrombose (gelegentlich), Hämatom (selten)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenembolie (gelegentlich)

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Schmerzen des Narbengewebes (gelegentlich)
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Gelenkerguss (häufig), Arthralgie (häufig), Gelenkschwellung (häufig), Tendinitis (gelegentlich), Muskelschwäche (gelegentlich), patellofemorales Schmerzsyndrom (gelegentlich), Osteonekrose (selten), Synovitis (gelegentlich), freie Gelenkkörper (gelegentlich)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen (häufig), Gangstörung (gelegentlich), Unwohlsein (sehr selten)
- SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Bänderdehnung (gelegentlich), Komplikationen im Zusammenhang mit dem Nahtmaterial (selten), Wunddehiszenz (selten)

Die gemeldeten Produkt- und OP-bezogenen Nebenwirkungen waren in den meisten Fällen nicht schwerwiegend.

Jugendliche

Im Allgemeinen waren die aufgetretenen Nebenwirkungen in jugendlichen Patienten in ihrer Häufigkeit und Art denen in erwachsenen Patienten ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Fällen, in denen die empfohlene Dosis deutlich überschritten wurde (bis zu 170 Sphäroide/cm² in einer Prüfarzt-initiierten Prüfung mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten), wurden keine negativen Auswirkungen beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Medikamente gegen Störungen des Muskel-Skelett-Systems, ATC-Code: M09AX02

Wirkmechanismus

Die autologe Chondrozyten-Implantation (ACI) basiert auf der Entnahme patienteneigener Chondrozyten aus gesundem Knorpel, um diese nach *in vitro*-Vermehrung in den Knorpeldefekt zu implantieren. Spherox wird in Form dreidimensionaler Sphäroide kultiviert und implantiert.

Klinische Wirksamkeit

Seit 2004 steht Spherox auf der Basis namentlich erfasster Patienten für die Behandlung von Knorpeldefekten zur Verfügung, die als Grad 3 oder 4 nach Outerbridge oder als Grad III oder IV gemäß ICRS-Kriterien (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000) eingestuft wurden. Hauptsächlich wurden Patienten mit Knorpeldefekten im Knie behandelt.

Spherox wurde in einer prospektiven, randomisierten, unkontrollierten, offenen, multizentrischen, klinischen Phase II-Studie, an der 75 Patienten mit fokalen Knorpeldefekten (ICRS-Grad III oder IV) im Knie mit einer Defektgröße von 4 bis 10 cm² teilnahmen, untersucht. 25 Patienten wurden mit 10

bis 30 Sphäroiden/cm² Defekt, 25 mit 40 bis 70 Sphäroiden/cm² Defekt und 25 mit 3 bis 7 Sphäroiden/cm² Defekt behandelt. Die Intention-to-Treat (ITT)-Population umfasste 73 Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 34 Jahre (Spanne: 19 bis 48 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 25,2. In allen drei Dosierungsgruppen konnte im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung eine signifikante Verbesserung ($\alpha < 0,05$) des KOOS (Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Score) nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten beobachtet werden. Für „alle Dosierungsgruppen“ stieg der mittlere Gesamt-KOOS im ersten Jahr nach der Behandlung von $57,0 \pm 15,2$ auf $73,4 \pm 17,3$ auf einer Skala von 0 (schlechtestes Ergebnis) bis 100 (bestes Ergebnis) und stieg weiter leicht und erreichte $74,6 \pm 17,6$ nach 18 Monaten, $73,8 \pm 18,4$ nach zwei Jahren, $77,0 \pm 17,8$ nach drei Jahren, $77,1 \pm 18,6$ nach vier Jahren und $76,9 \pm 19,3$ zur Abschlussuntersuchung nach 5 Jahren. Die Veränderungen innerhalb jeder Dosierungsgruppe waren ähnlicher Größenordnung, und die drei (paarweisen) Analysen zwischen den Gruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Weitere Patienten-Scores, z. B. das International Knee Documentation Committee (IKDC; subjektive Beurteilung des Knies) und der Lysholm-Score, zeigten nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten ebenfalls eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Wert vor der Behandlung.

Die Ergebnisse der magnetresonanztomographischen Bilder (MRT) ausgewertet gemäß dem Magnetic-Resonance-Observation-of-Cartilage-Repair-Tissue-Score (MOCART) (0 = schlechtestes Ergebnis; 100 = bestes Ergebnis), zeigten eine Verbesserung innerhalb der ersten 60 Monate von 59,8 bei Visite 2 (3 Monate nach der Behandlung) bis zu 75,0 Punkten in der Gruppe der Patienten, die mit 3 bis 7 Sphäroiden/cm² Defekt behandelt wurden, sowie von 64,5 bei Visite 2 bis zu 76,4 Punkten in der Dosierungsgruppe von 10 bis 30 Sphäroiden/cm² Defekt und von 64,7 bei Visite 2 bis zu 73,6 Punkten in der Dosierungsgruppe von 40 bis 70 Sphäroiden/cm² Defekt.

Darüber hinaus wurde eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Phase III-Studie durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Knorpeldefekten (1 bis weniger als 4 cm²) an der Femurkondyle des Kniegelenks mit Spherrox mit der Behandlung mittels Mikrofrakturierung über einen Zeitraum von 5 Jahren zu vergleichen. Zulassungsrelevante Wirksamkeitsdaten basierten auf einer Zwischenanalyse 12 Monate nach der Behandlung. Zusätzliche statistische Beurteilungen fanden 24, 36, 48 und 60 Monate nach der Behandlung statt.

Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf Größe, Demographie und Krankheits hintergrund ausgewogen. Die Analysepopulation umfasste 102 Patienten (41 Frauen, 61 Männer) im Durchschnittsalter von 37 Jahren (Spanne von 18 bis 49 Jahren) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 25,8. Die Defektgrößen reichten von 0,5 bis 4 cm². ICRS-Grade waren überwiegend IVa, gefolgt von IIIb und IIIa (56, 22 bzw. 10 Patienten). Bei keinem der Patienten war weniger als ein Jahr vor dem Screening eine Vorbehandlung der Läsion mit Mikrofrakturierung durchgeführt worden.

Die Beurteilung des „Gesamt-KOOS“ für die ITT-Population zeigte, dass beide Behandlungen im Vergleich zur Baseline (Tag vor der Arthroskopie) statistisch signifikante Verbesserungen ergaben. Für die mit Spherrox behandelten Patienten erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS (Skala von 0 bis $100 \pm SD$) von $56,6 \pm 15,4$ bei Studienbeginn auf $81,5 \pm 17,3$ bei der Visite nach 24 Monaten. Für Patienten, die mit Mikrofrakturierung behandelt wurden, erhöhte sich der mittlere Gesamt-KOOS von $51,7 \pm 16,5$ auf $72,6 \pm 19,5$ nach 24 Monaten ($p < 0,0001$ für beide Behandlungsgruppen). Die Vergleichsanalyse zwischen den Gruppen ergab, dass die Behandlung mit Spherrox der Mikrofrakturierung nicht unterlegen war (Δ von 6,1 bei einer Untergrenze des KI gleich -0,4 bei der Beurteilung nach 24 Monaten).

Die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungen waren gleichbleibend. Bei der Visite nach 60 Monaten lag der Gesamt-KOOS nach der Behandlung mit Spherrox bei $84,5 \pm 16,1$ verglichen mit $75,4 \pm 19,6$ nach Mikrofrakturierung.

Bei den Untersuchungen 3, 12, 18, 24 bis 60 Monate nach der Behandlung zeigten die MOCART-Gesamtscores keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

IKDC-Teilscores sowie Ergebnisse des IKDC-Current-Health-Assessment-Formblatts und des modifizierten Lysholm-Scores zeigten ebenfalls allgemeine Verbesserungen gegenüber der Baseline in beiden Behandlungsgruppen mit numerisch leicht besseren Resultaten in der Spherrox-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Jugendliche

Spherox wurde in einer nicht-interventionellen, offenen, multizentrischen Beobachtungsstudie an 60 jugendlichen Patienten im Alter von 15 bis < 18 Jahren mit geschlossener Epiphysenfuge mit fokalen Knorpeldefekten (ICRS Grad 3 oder 4) im Knie mit einer Defektgröße von 0,75 – 12,00 cm² untersucht. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 16,5 Jahre (Bereich 15 bis 17 Jahre) mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 23,9. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum (SD), definiert als das durch den behandelnden Arzt dokumentierte Intervall zwischen dem Datum der Implantation und dem Datum der Nachuntersuchung, betrug 48,4 (19,5) Monate. Der durchschnittliche Gesamt-KOOS (SD) betrug für die Jugendlichen bei der Nachbeobachtung 75,5 (18,2). Die MRT-Ergebnisse, entsprechend dem MOCART-Scoring-System (0 = schlechtestes Ergebnis; 100 = bestes Ergebnis), betrugen bei der Nachbeobachtung im Durchschnitt (SD) 74,9 (18,5) und lagen im Bereich zwischen einem Minimum von 30 und einem Maximum von 100.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufgrund der Beschaffenheit und der beabsichtigten klinischen Verwendung von Spherox sind konventionelle Studien zu Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ex vivo hergestellte Sphäroide wurden Mäusen (subkutane Implantation von Knorpelimplantaten mit humanen Sphäroiden) oder Minischweinen (autologe Sphäroide, implantiert in Knorpeldefekte) implantiert. Es wurden keine Anzeichen für Entzündungen, Synovitis, Infektionen, Abstoßung, Hypertrophie oder Immuntoxizität, Tumorigenität oder Biodistribution beobachtet.

Eine nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführte Untersuchung der Biodistribution und Tumorigenität in NSG-Mäusen ergab keinerlei Anzeichen für eine Biodistribution und/oder Abwanderung von implantierten humanen Sphäroiden. Es wurde kein Verdacht auf eine potenzielle Tumorigenität oder eine erhöhte Prävalenz von Tumoren aufgrund der implantierten Sphäroide beobachtet. In einer Studie an Schafen wurde ebenfalls keine Biodistribution nach der Injektion von Sphäroiden in das Kniegelenk beobachtet.

Dies deutet darauf hin, dass keine Risiken für die Verwendung von Sphäroiden bei Menschen bestehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

72 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei Temperaturen zwischen 1 °C und 10 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Nicht bestrahlen.

Die äußere Verpackung vor der Anwendung nicht öffnen, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Die Sphäroide werden in einem Applikator oder in einer Fertigspritze als Primärverpackungseinheit geliefert.

Der Applikator (Schaftlänge 150 mm (co.fix 150)) ist in ein steriles Röhrchen verpackt und wird darüber hinaus von einem zusätzlichen Beutel umgeben. Ein Röhrchen kann maximal zwei co.fix 150 enthalten. Der Katheter des Applikators besteht aus thermoplastischem Polyurethan, der Verschlussstopfen auf der einen Seite aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und einem Silikonstopfen auf der anderen Seite. Der Applikator wird mit einer Applikationsvorrichtung geliefert (sterile Injektionsspritze).

Die Fertigspritze besteht aus einem Luer-Lock, einem Dichtungsring und einer Abdeckkappe. Sie ist in ein steriles Röhrchen mit einem Schraubverschluss verpackt und wird darüber hinaus von einem zusätzlichen Beutel umgeben. Alle Teile der Fertigspritze bestehen aus Polypropylen, der Dichtungsring aus Isopren. Silikonöl dient als Schmiermittel. Die Fertigspritze wird mit einer Applikationsvorrichtung geliefert (Verweilkanüle oder Filter-Vorbau).

Packungsgröße

Die Anzahl der gelieferten Primärverpackungseinheiten richtet sich nach der Art der Primärverpackungseinheit und der Anzahl der Sphäroide, die für die spezifische Defektgröße erforderlich sind (10 bis 70 Sphäroide/cm²).

Ein Applikator hat eine maximale Kapazität von 60 Sphäroiden in einem Volumen von bis zu 200 Mikroliter isotonischer Natriumchloridlösung.

Eine Fertigspritze hat eine maximale Kapazität von 100 Sphäroiden in einem Volumen von bis zu 1 000 Mikroliter isotonischer Natriumchloridlösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels zu treffen sind:

Wenn die Primär- oder Sekundärverpackung beschädigt und daher unsteril ist, darf Spherox nicht angewendet werden.

Verbleibende Sphäroide dürfen nicht für eine spätere Anwendung aufbewahrt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Spherox in Kontakt gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sollten als potenziell infektiöser Abfall gemäß den örtlichen Richtlinien zum Umgang mit Material menschlichen Ursprungs behandelt und entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juli 2017
Datum der letzten Verlängerung: 29. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
DEUTSCHLAND

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
DEUTSCHLAND

Name und Anschrift der Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
DEUTSCHLAND

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
DEUTSCHLAND

Die gedruckte Packungsbeilage des Arzneimittels muss Name und Anschrift des Herstellers enthalten, der für die Freigabe der jeweiligen Charge verantwortlich ist.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND

WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Zulassung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMPs durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung und Anwendung von Spherox in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms und des Programms zur kontrollierten Abgabe, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Das Schulungsprogramm dient der Schulung von Chirurgen und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe im Hinblick auf die ordnungsgemäße Beschaffung, Lagerung, und Handhabung des entnommenen Gewebes und der Blutproben sowie der Anwendung von Spherox.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Spherox in den Verkehr gebracht wird, alle Chirurgen und andere Angehörige der Gesundheitsberufe, die das Arzneimittel voraussichtlich anwenden werden, Zugang zu den Schulungsmaterialien haben, einschließlich:

- der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für Spherox;
 - Schulungsmaterial für Chirurgen und andere Angehörige der Gesundheitsberufe;
 - Checkliste für verschreibende Ärzte.
- **Das Schulungsmaterial für Chirurgen und andere Angehörige der Gesundheitsberufe** muss folgende wesentlichen Elemente enthalten:
 - Informationen über Spherox, einschließlich des derzeit genehmigten Anwendungsgebiets gemäß SmPC;
 - detaillierte Beschreibung des Verfahrens zur Entnahme des Biopsates und der Blutproben, einschließlich der Notwendigkeit auf Hepatitis B, Hepatitis C, HIV und Syphilis zu testen
 - detaillierte Beschreibung der Anwendung von Spherox;
 - Vorbereitung des Patienten für das Verfahren und die anschließende Überwachung, einschließlich der Empfehlungen zum Rehabilitationsprogramm nach der Biopsie und Transplantation;
 - Anweisungen wie mit der Meldung von unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen, welche möglicherweise während oder nach der Biopsie und/oder der Transplantation aufgetreten sind, zu verfahren ist;

- die Notwendigkeit, offiziell zu bestätigen, dass die Schulung vor der (ersten) Biopsie durchgeführt wurde;
 - die Wichtigkeit, die Checkliste für verschreibende Ärzte zu absolvieren.
- **Die Checkliste für verschreibende Ärzte** muss die folgenden wichtigen Elemente enthalten:
 - Bestätigung dafür, dass der Patient, der das Arzneimittel erhält, der richtige Patient ist und das richtige Arzneimittel erhält, entsprechend des genehmigten Anwendungsgebietes gemäß SmPC;
 - Anweisungen hinsichtlich der Spendereignung, einschließlich der Notwendigkeit auf Hepatitis B, Hepatitis C, HIV und Syphilis zu testen;
 - Bestätigung der richtigen Seite der Implantation;
 - einen genauen Hinweis auf die Tatsache, dass der Patient über die Vorteile und Risiken des Arzneimittels und der zugehörigen Verfahren informiert wurde und sie versteht;
 - Anweisungen wie mit der Meldung von unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen, welche möglicherweise während oder nach der Biopsie und/oder der Transplantation aufgetreten sind, zu verfahren ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Spherox in den Verkehr gebracht wird, ein System vorhanden ist, das darauf abzielt, den Zugang zu dem Arzneimittel über das normale Kontrollmaß hinaus, das durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gewährleistet ist, zu kontrollieren. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verschrieben und abgegeben wird:

- spezifische Prüfung des Patienten zur Gewährleistung der Einhaltung streng definierter klinischer Kriterien
- der Patient sollte den Erhalt und das Verständnis der Informationen über das Arzneimittel dokumentieren
- das Arzneimittel wird nur für qualifizierte und spezialisierte Orthopäden erhältlich sein, welche für das ACI Verfahren von Spherox geschult wurden, und ist somit beschränkt auf entsprechend spezialisierte medizinische Einrichtungen
- Maßnahmen, um die Rückverfolgbarkeit des Arzneimittels und die Identifizierung des Patienten und des Produktes bei jedem Schritt zu gewährleisten

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spherox 10 bis 70 Sphäroide/cm² Suspension zur Implantation
Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten

2. WIRKSTOFF(E)

Dieses Arzneimittel enthält eine bestimmte Anzahl von Sphäroiden aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten entsprechend der Defektgröße (10 bis 70 Sphäroide/cm²).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Natriumchlorid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zur Implantation.

Falls das Applikationssystem co.fix 150 mm die Primärverpackungseinheit ist:

{ 1 oder 2 } Applikationssystem{e} co.fix 150 mm mit { Anzahl der Sphäroide } Sphäroiden in einem sterilen Röhrchen

Falls die Spritze die Primärverpackungseinheit ist:

1 Spritze mit { Anzahl der Sphäroide } Sphäroiden in einem sterilen Röhrchen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intraartikulären Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

{Verwendbar bis oder verw.bis} {TT. Monat JJJJ} um {Uhrzeit} MEZ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei Temperaturen zwischen 1 °C und 10 °C lagern, nicht einfrieren, nicht bestrahlen, die äußere Verpackung vor der Anwendung nicht öffnen, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält humane Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss in Übereinstimmung mit den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Falls das Applikationssystem co.fix 150 mm die Primärverpackungseinheit ist:

EU/1/17/1181/001

Falls die Spritze die Primärverpackungseinheit ist:

EU/1/17/1181/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Pat.-Name, Pat.-ID: {Patientenname}, {Patienten-ID}

Lot {Chargenbezeichnung}

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

ANGABEN AUF DER SEKUNDÄRVERPACKUNG

RÖHRCHEN FÜR APPLIKATIONSSYSTEM CO.FIX 150 MM ODER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Spherox 10 bis 70 Sphäroide/cm² Suspension zur Implantation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intraartikulären Anwendung

3. VERFALLDATUM

{Verwendbar bis oder verw.bis} {TT. Monat JJJJ} um {Uhrzeit} MEZ

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

{Patienten-ID (einschließlich der Chargenbezeichnung)}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Falls das Applikationssystem co.fix 150 mm die Primärverpackungseinheit ist:
{1 oder 2} Applikationssystem{e} co.fix 150 mm in einem sterilen Röhrchen

Falls die Spritze die Primärverpackungseinheit ist:
1 Spritze in einem sterilen Röhrchen

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

APPLIKATIONSSYSTEM CO.FIX 150 MM ODER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Applikationssystem co.fix 150 mm:

Spherox 10 bis 70 Sphäroide/cm² Suspension zur Implantation

Spritze:

Spherox 10 bis 70 Sphäroide/cm² Suspension zur Implantation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intraartikulären Anwendung

3. VERFALLDATUM

Applikationssystem co.fix 150 mm:

Verwendbar bis {TT. Monat JJJJ} um {Uhrzeit} MEZ

Spritze:

Verwendbar bis {TT. Monat JJJJ} um {Uhrzeit} MEZ

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

{Chargenbezeichnung}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

{Anzahl an Sphäroiden} Sph

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Spherox 10 bis 70 Sphäroide/cm² Suspension zur Implantation Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Physiotherapeuten. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Spherox und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Spherox beachten?
3. Wie ist Spherox anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Spherox aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Spherox und wofür wird es angewendet?

Spherox ist ein Arzneimittel, das verwendet wird, um **Knorpelschäden des Knies** bei Erwachsenen und Jugendlichen, deren Knochenwachstum im Kniegelenk abgeschlossen ist, **zu reparieren**. Knorpel ist eine harte, glatte Schicht in Ihren Gelenken an den Enden der Knochen. Er schützt die Knochen und lässt die Gelenke reibungslos funktionieren. Spherox wird bei Erwachsenen oder Jugendlichen, deren Knochenwachstum abgeschlossen ist, angewendet, wenn der Knorpel im Knie geschädigt ist, beispielsweise durch eine akute Verletzung wie durch einen Sturz oder langfristige falsche Gewichtsbelastung des Gelenks. Spherox wird angewendet, um bis zu 10 cm² große Defekte zu behandeln.

Spherox besteht aus sogenannten Sphäroiden. Ein Sphäroid sieht aus wie eine kleine Perle aus Knorpelzellen und Knorpelmaterial, die aus Ihrem eigenen Körper stammen. Um die Sphäroide herzustellen, wird im Rahmen einer kleinen Operation eine kleine Knorpelprobe aus einem Ihrer Gelenke entnommen und dann im Labor vermehrt, um das Arzneimittel herzustellen. Die Sphäroide werden durch einen chirurgischen Eingriff in den geschädigten Knorpelbereich implantiert und haften an der geschädigten Stelle. Sie sollen dann im Laufe der Zeit den Schaden mit gesundem und funktionalem Knorpel reparieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Spherox beachten?

Spherox darf nicht angewendet werden,

- wenn die Knochen im Kniegelenk ihr Wachstum nicht abgeschlossen haben
- wenn Sie an einer fortgeschrittenen Entzündung der Gelenke und Knochen mit Schäden an dem betroffenen Gelenk (Arthrose) leiden
- wenn Sie mit HIV (das Virus, das AIDS verursacht), dem Hepatitis-B-Virus oder mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Spherox bei Ihnen angewendet wird, falls Sie an anderen Gelenkproblemen oder Übergewicht leiden, da dies den Erfolg des Verfahrens verringern kann.

Spherox sollte vorzugsweise in ein ansonsten gesundes Gelenk implantiert werden. Andere Gelenkprobleme sollten vor oder zum Zeitpunkt der Spherox-Implantation behoben werden.

Nach der Behandlung kann es zu Blutungen in das Kniegelenk und möglicherweise in den umgebenden Bereich kommen, vor allem wenn Sie zu Blutungen neigen oder wenn die Blutung während der Behandlung nicht vollständig gestoppt werden konnte. Der Arzt wird im Voraus das Risiko überprüfen, ob es nach der Behandlung zu Blutungen kommen kann. In diesem Fall erhalten Sie ein Arzneimittel, um das Risiko einer Blutung nach der Behandlung zu verringern.

Rehabilitationsprogramm

Halten Sie das Rehabilitationsprogramm nach der Implantation streng ein. Nehmen Sie die **körperliche Betätigung erst dann** wieder auf, **wenn Sie** von Ihrem Arzt **dazu aufgefordert werden**. Die zu frühe Wiederaufnahme einer starken Betätigung kann den Nutzen und die Dauerhaftigkeit von Spherox verringern.

Andere Fälle, in denen Spherox nicht geliefert werden kann

Auch wenn die Knorpelprobe bereits entnommen wurde, kann es passieren, dass Sie nicht mit Spherox behandelt werden können. Dies kann vorkommen, weil die entnommene Probe nicht von ausreichender Qualität ist, um das Produkt herzustellen. Ihr Arzt muss vielleicht eine andere Behandlung für Sie wählen.

Kinder und Jugendliche

Spherox **darf nicht** bei Kindern oder Jugendlichen, deren Knochenwachstum im Kniegelenk noch nicht abgeschlossen ist, **angewendet werden**.

Anwendung von Spherox zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Spherox wird **nicht** für schwangere oder stillende Frauen **empfohlen**, da es während einer Operation angewendet wird. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der chirurgische Eingriff, um das Arzneimittel anzuwenden, hat großen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen können während der Rehabilitationsphase eingeschränkt sein. Halten Sie sich streng an die Anweisungen Ihres Arztes oder Physiotherapeuten.

3. Wie ist Spherox anzuwenden?

Spherox kann nur von einem spezialisierten Arzt in einer medizinischen Einrichtung implantiert werden und darf nur bei dem Patienten verwendet werden, für den es vorbereitet wurde.

Die Behandlung mit Spherox ist ein zweistufiges Verfahren:

Visite 1:

Beurteilung des Knorpelschadens, Proben- und Blutentnahme

Bei der ersten Visite wird der Arzt Ihren Knorpelschaden während einer Operation untersuchen und beurteilen. Dies erfolgt in der Regel als Schlüsselloch-Chirurgie durch sehr kleine Einschnitte (Cuts) mit einem speziellen Instrument, um in das Knie zu schauen (Arthroskopie).

Wenn Spherox für Sie geeignet ist, wird der Arzt eine kleine **Knorpelprobe aus Ihrem Gelenk** entnehmen. Höchstwahrscheinlich wird die von demselben Kniegelenk stammen, das behandelt wird. Ihre Knorpelzellen werden in einem Labor aus dieser Probe extrahiert und werden dann vermehrt, um die Sphäroide zu bilden, aus denen Spherox besteht. Der Vorgang dauert etwa 6 bis 8 Wochen.

Visite 2:

Spherox-Implantation

Spherox wird während der zweiten Operation in den Knorpelschaden im Knie implantiert. Dies kann ebenfalls im Rahmen einer Schlüsselloch-Chirurgie erfolgen.

Rehabilitation

Damit sich Ihr Kniegelenk wieder gut erholt, müssen Sie ein individuelles Rehabilitationsprogramm befolgen. Dies kann bis zu einem Jahr dauern. Ihr Arzt oder Physiotherapeut wird Sie beraten.

Sehr wichtig: Befolgen Sie sorgfältig die Empfehlungen Ihres Arztes und Ihres Physiotherapeuten. Das Risiko für einen Behandlungsmisserfolg kann sich erhöhen, wenn Sie **Ihren Rehabilitationsplan nicht befolgen**.

Seien Sie sehr vorsichtig beim Beugen und Belasten Ihres behandelten Gelenks. Während der Rehabilitationsphase wird das Gewicht, mit dem Sie das Gelenk belasten können, allmählich zunehmen. Wie schnell dies geschieht, hängt zum Beispiel von Ihrem Körpergewicht und dem Ausmaß des Knorpelschadens ab. In Abhängigkeit vom Zustand des behandelten Knies müssen Sie möglicherweise eine Stütze tragen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Behandlung mit Spherox haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Physiotherapeuten.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen, die nach der Implantation von Spherox auftreten, stehen meistens im Zusammenhang mit der Operation. Die gemeldeten Nebenwirkungen, welche entweder durch das Produkt oder die Operation verursacht wurden, waren in den meisten Fällen nicht schwerwiegend.

Wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, sollten Sie sofort einen Arzt kontaktieren:

- Überempfindlichkeit (Allergie) (eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Hautrötung, Schwellung an der Behandlungsstelle, niedriger Blutdruck, Schwierigkeiten beim Atmen, geschwollene Zunge oder geschwollener Rachen, schwacher und schneller Puls, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Ohnmacht, Fieber)
- Blutgerinnsel in einer Vene (eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung im Bein, Schmerz, erhöhte Wärme im Bein)

Andere Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Flüssigkeitsansammlung im Knie
- Schmerzen im Knie
- Schwellung im Knie
- Flüssigkeitsansammlung im Knochenmark
- Schmerzen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Größenzunahme der Knorpelzellen, Knorpelerweichung. *Es können sich Symptome bemerkbar machen, wie z. B. Schwellungen oder Schmerzen im umliegenden Gewebe des Knies.*
- knirschende Geräusche im Kniegelenk
- Blockade des Kniegelenks
- Gehbeeinträchtigung
- Gewebeknoten, der im Knie auftreten kann, ein Stück aus körpereigenem Knorpel oder Knochen, das sich frei im Bereich des Kniegelenks bewegt. *Es können sich Symptome bemerkbar machen, wie z.B. eine schmerzlose starke Schwellung des behandelten Knies, plötzlicher Schmerz oder Probleme das behandelte Knie zu bewegen.*
- die Knorpelzellen in Spherox überleben und wachsen nicht
- Schädigung des Knorpels des Kniegelenks
- Erkrankungen der Bänder (Bänderschwäche)
- Sehnenentzündungen
- Muskelschwäche
- Schmerzen an der Vorderseite des Knies oder der Kniescheibe
- Schwellung des behandelten Beins durch einen behinderten Abfluss von Gewebeflüssigkeit über die Lymphgefäße
- Schmerzen des Narbengewebes
- Blockade eines Blutgefäßes in der Lunge
- Entzündung der Haut auf der Innenseite der Gelenkkapsel (Gelenkschleimhaut)

Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

- Störung der Knochenbildung, Absterben von Knochengewebe, Knochenbildung außerhalb des Skeletts. *Es können sich Symptome bemerkbar machen, wie z. B. Schwellungen oder Schmerzen im umliegenden Gewebe des Knies.*
- Infektion im Bereich der Behandlung / Implantation
- Entzündung des Kniegelenks durch Bakterien oder Pilze
- teilweise oder vollständige Ablösung des unter dem Knochen liegenden Gewebes und des umliegenden Knorpels
- Entzündung des Knochenmarks durch Bakterien oder Pilze
- Entzündungen der Haut und/oder des Gewebes durch Bakterien oder Pilze
- Schmerzen unterhalb der Kniescheibe durch Entzündung des Weichteilgewebes im Knie
- Venenentzündungen kombiniert mit der Entstehung eines Blutgerinnsels in der Nähe der Hautoberfläche (Symptome: z. B. Rötung und / oder Wärme der Haut entlang der Vene, Schmerzempfindlichkeit, Schmerzen)
- Komplikationen bei der Heilung des behandelten Bereichs
- erneute Öffnung einer bereits verschlossenen Wunde

- Bluterguss

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen:

- Unbehagen

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

- krankhafte Vermehrung von Bindegewebe durch Entzündungen des Kniegelenkes und / oder des Weichteilgewebes
- Infektion der Lunge

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Physiotherapeuten. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Spherox aufzubewahren?

Dieses Produkt wird sorgfältig von medizinischem Personal in dem Krankenhaus gelagert, in dem Ihnen das Arzneimittel verabreicht wird und die Aufbewahrungsanweisungen lauten wie folgt:

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Kühl lagern und transportieren (1 °C bis 10 °C).

Nicht einfrieren. Nicht bestrahlen.

Die äußere Verpackung vor der Anwendung nicht öffnen, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Spherox enthält

- Der Wirkstoff in Spherox sind Sphäroide, die aus Knorpelzellen und Knorpelmaterial bestehen, die aus Ihrem eigenen Körper stammen.
Spherox enthält 10 bis 70 Sphäroide pro cm² des Knorpeldefekts.
- Der sonstige Bestandteil ist Natriumchlorid, welches als Transportlösung verwendet wird.

Wie Spherox aussieht und Inhalt der Packung

Suspension zur Implantation.

Spherox enthält sogenannte Sphäroide, die aus lebenden Knorpelzellen mit einem nicht-zellulären Anteil für die Reparatur von Knorpeldefekten bestehen. Die Sphäroide sehen wie kleine weiße bis gelbliche Perlen aus. Sie werden in einer klaren, farblosen Lösung transportiert. Spherox wird dem Arzt in einem Behältnis geliefert, das zur Anwendung bereit ist. Das Behältnis kann eine Spritze oder ein spezielles Applikationssystem namens co.fix sein. Dieses ist ein Katheter (schmales Rohr) mit einer Schaftlänge von 150 mm.

Der Applikator co.fix 150 ist in ein steriles Röhrchen verpackt und wird darüber hinaus von einem zusätzlichen Beutel umgeben.

Die Fertigspritze ist in ein steriles Röhrchen verpackt und wird darüber hinaus von einem zusätzlichen Beutel umgeben.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Deutschland

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.