

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spherox 10-70 sfæroider/cm² suspensjon til implantasjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Sfæroider av humane, autologe matriksassosierte kondrocytter for implantasjon, blandet i isotonisk natriumklorid-løsning.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Sfæroider er sfæriske aggregater av *ex vivo*-ekspanderte humane, autologe kondrocytter og selvsyntetisert ekstracellulær matriks.

Hver ferdigfylte sprøyte eller applikator inneholder et spesifikt antall sfæroider som står i forhold til defektstørrelsen (10-70 sfæroider/cm²) som skal behandles.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Suspensjon til implantasjon.

Hvite til gulaktige sfæroider av matriksassosierte autologe kondrocytter, i en klar til fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reparasjon av symptomatisk artikulære bruskdefekter i lårbenets kondyle og patella i kneet (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS] grad III eller IV) med en defektstørrelser på opp til 10 cm² hos voksne og ungdom med lukkede epifyseplater i det angrepne leddet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Spherox er kun beregnet for autolog bruk. Det må kun administreres av en spesialisert ortopedisk kirurg og skal kun brukes på sykehus.

Dosering

10-70 sfæroider per kvadratcentimeter defekt.

Eldre

Sikkerhet og effekt av Spherox hos pasienter over 50 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Spherox hos barn og ungdom med fortsatt åpne epifyseplater i det angrepne leddet har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intraartikulær bruk.

Spherox administreres til pasienter ved intraartikulær implantasjon.

Behandlingen med Spherox har to trinn.

Første trinn er en biopsi som må utføres under et kirurgisk inngrep (fortrinnsvis en artroskopi eller miniartrotomi). Under artroskopi eller artrotomi bør defekten og defektstørrelsen på brusken bestemmes så nøyaktig som mulig. Etter biopsi blir bruskcellene dyrket på produksjonsstedet til de danner sfæroider, som utgjør Spherox. Prosessen tar omtrent 6 til 8 uker.

I andre trinn må implantasjonen gjennomføres ved kirurgisk prosedyre (fortrinnsvis artroskopi eller mini-artrotomi). Det defekte laget skal debrideres. Subkondralplaten må ikke skades. Sfæroidene leveres i en ferdigfylt sprøyte eller en applikator (slangelengde 150 mm (co.fix 150)). Sfæroidene skal fordeles jevnt på den defekte flaten, dersom nødvendig ved hjelp av kirurgiske instrumenter. Sfæroidene vokser sammen med den defekte flaten innen 20 minutter. Operasjonssåret kan deretter lukkes uten noen videre dekking av det behandlede området (f.eks. periosteal klaff; matrise) eller fiksering av sfæroidene med fibrinlim. Behandlingen av defektstørrelser opp til 10 cm² er egnet for enkle og nærliggende defekter (kombinerte områder).

Pasienter som blir behandlet med Spherox må gjennomgå et tilpasset behandlingsprogram (se pkt. 4.4). Programmet kan ha en varighet på opptil ett år, avhengig av legens anbefalinger.

For instruksjoner vedrørende klargjøring og håndtering av Spherox, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Pasienter som ikke har fullstendig lukket epifyseplater i det angrepne leddet.
- Primær (generalisert) osteoartritt.
- Fremskreden osteoartritt i det angrepne leddet (som overskrider Kellgren-Lawrence grad II).
- Infeksjon med hepatitt B-virus (HBV), hepatitt C-virus (HCV) eller hiv I/II.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene til cellebaserte legemidler for avansert terapi må brukes. For å sikre sporbarhet bør navnet på legemidlet, batchnummeret og navnet på pasienten som ble behandlet, oppbevares i en periode på 30 år etter utløpsdatoen for legemiddelverket.

Autolog bruk

Spherox er utelukkende ment for autologt, medisinsk bruk og må under ingen omstendigheter gis til andre pasienter enn donoren. Spherox må ikke administreres hvis informasjonen på etikettene og følgedokumentene ikke samsvarer med pasientens identitet. Ordrenummeret (lotnummeret) på den ytre emballasjen bør også kontrolleres før administrasjon.

Generelt

Dersom primær- eller sekundærpakningen er skadet og dermed ikke er steril, må Spherox ikke brukes.

Bruk av Spherox hos pasienter med bruskefelekter utenfor kneleddet anbefales ikke. Sikkerhet og effekt av Spherox hos pasienter med bruskefelekter utenfor i lårbenets kondyle og patella i kneet har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Forsiktighetsregler

Behandling av pasienter med lokale inflammasjoner eller akutte og nylige bein- eller leddinfeksjoner skal utsettes midlertidig til restitusjon kan dokumenteres.

I de pivotale studiene av Spherox, ble pasienter ekskluderte dersom de hadde tegn til kroniske betennelsesykdommer.

Ledsagende leddproblemer som tidlig osteoartritt, subkondrale beindefekter, ustabilitet i leddet, lesjoner i leddbåndene eller i menisken, unormal vektfordeling i leddet, varus- eller valgusfeilstilling, patellar feilstilling eller ustabilitet, og metabolsk, inflammatorisk, immunologisk eller neoplastisk sykdom i det angrepne leddet er potensielt kompliserende faktorer. Ubehandlet beinødem kan påvirke utfallet av prosedyren negativt. Dersom det er mulig skal ledsagende leddproblemer korrigeres før eller ved implantasjon av Spherox.

Før det kan fastslås behandling av defekter på motstående leddflater (“kissing lesions” større enn ICRS grad II) må graden av overlapping, og hvor i leddet defekten er, tas i betraktning.

Post-operativ hematrose forekommer hovedsakelig hos pasienter med predisposisjon for blødning eller dårlig kirurgisk blødningskontroll. De hemostatiske funksjonene til pasienten skal kartlegges før operasjonen. Tromboseprofylakse skal administreres i henhold til lokale retningslinjer.

Bruk av Spherox hos overvektige pasienter anbefales ikke.

Rehabilitering

Etter implantasjonen bør pasienten følge en egnet plan for rehabilitering. Fysisk aktivitet bør gjenopptas i henhold til legens anbefalinger. For tidlig og for intensiv aktivitet kan kompromittere transplantatet og varigheten av kliniske effekter av Spherox.

Etter implantasjonen må pasienten følge et hensiktsmessig og kontrollert rehabiliteringsprogram (spesielt pasienter med mentale lidelser eller avhengighet).

Tilfeller hvor Spherox ikke kan leveres

Dersom produksjonen av sfæroidene mislykkes eller dersom frigivelsekriteriene ikke er oppfylt, f.eks. på grunn av utilstrekkelig kvalitet på biopsien, kan ikke legemidlet leveres. Legen vil informeres om dette umiddelbart.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Bruk av antibiotika eller desinfiserende midler lokalt kan potensielt ha toksisk effekt på artikulær brusk, og det anbefales at Spherox ikke kommer i direkte kontakt med disse stoffene.

I de pivotale studiene av Spherox ble pasienter ekskluderte dersom de fikk behandling med kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen kliniske data på eksponerte graviditeter er tilgjengelig om autologe kondrocytter eller sfæroider fra autologe kondrocytter.

Siden Spherox brukes til reparasjon av bruskdefekter i leddet og derfor implanteres ved kirurgisk prosedyre, anbefales det ikke for bruk hos gravide kvinner.

Amming

Siden Spherox brukes til å reparere bruskdefekter i leddet og derfor implanteres under et kirurgisk inngrep, anbefales det ikke til kvinner som ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen data på mulige effekter av Spherox-behandling på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Den kirurgiske prosedyren (dvs. biopsi eller implantasjon av Spherox) vil ha stor påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Under rehabiliteringsperioden kan i tillegg evnen til å kjøre bil og bruke maskiner også bli begrenset på grunn av redusert bevegelse. Pasienter skal derfor rådføre seg med sin behandlende lege og følge dennes råd nøye.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Informasjon om bivirkninger fra kliniske studier og en ikke-intervensjonell studie hos ungdom samt fra erfaring etter markedsføring er tilgjengelig. Under behandling med Spherox kan det forekomme kirurgirelaterte (implantasjonen) eller Spherox-relaterte bivirkninger.

Bivirkningstabell

Bivirkningene relatert til Spherox er listet opp etter organklassesystem og frekvens i Tabell 1 nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger relatert til Spherox

Organklassesystem (SOC)	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sjeldne	Cellulitt Osteomyelitt
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Benmargsødem Effusjon fra leddet Artralgi Opphovning av leddet
	Mindre vanlige	Kondromalasi Støy i leddet Låsning i leddet Synovial cyste Kondropati Synovitt Løst legeme i leddet
	Sjeldne	Osteokondrose Osteonekrose Osteofyttdannelse Septisk artritt
	Ikke kjent	Artrofibrose
	Vanlige	Smerte

Organklassesystem (SOC)	Frekvens	Bivirkning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Nedsatt gangfunksjon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Hypertrofi Tap av transplantat
	Sjeldne	Delaminering av transplantatet Infeksjon på graftstedet Betennelse i infrapatellar fettpute

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Graftdelaminering

Graftdelaminering henviser til en løsning av graftet, enten delvis eller total, fra subkondralbeinet og omkringliggende brusk. En total graftdelaminering er en alvorlig komplikasjon som ledsages av smerte. Risikofaktorer er spesielt manglende behandling av ledsagende sykdommer, slik som ustabil ledd eller manglende gjennomføring av rehabiliteringsprotokollen.

Hypertrofi

Symptomatisk hypertrofi på graftstedet kan forekomme under behandling med Spherex og vil gi smerte.

Bivirkninger relater til den kirurgiske prosedyren:

Følgende bivirkninger, som anses kirurgirelaterte, har vært rapportert under de kliniske studiene og/eller fra spontane kilder:

- SOC Infeksiøse og parasittære sykdommer: pneumoni (ikke kjent)
- SOC Karsykdommer: lymfødem (mindre vanlig), tromboflebitt (sjeldent), dyp venetrombose (mindre vanlig), hematom (sjeldent)
- SOC Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: lungeembolisme (mindre vanlig)
- SOC Hud- og underhudssykdommer: arrsmerter (mindre vanlig)
- SOC Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: effusjon fra leddet (vanlig), artralgi (vanlig), hevelse i leddet (vanlig), tendonitt (mindre vanlig), muskelsvakheter (mindre vanlig), patellofemoralt smertesyndrom (mindre vanlig), osteonekrose (sjeldent), synovitt (mindre vanlig), løst legeme i leddet (mindre vanlig)
- SOC Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: smerte (vanlig), nedsatt gangfunksjon (mindre vanlig), ubehag (svært sjeldent)
- SOC Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer: forstrekning av sener (mindre vanlig), komplikasjon ved sutur (sjeldent), sårruptur (sjeldent)

Bivirkninger registrerte for legemiddelet og ved operasjoner var i de fleste tilfeller ikke alvorlige.

Pediatrik populasjon

Generelt var bivirkningene hos pediatriske pasienter av tilsvarende frekvenser og typer som de som ble sett hos voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I tilfeller hvor den anbefalte dosen ble betydelig overskredet (opp til 170 sfæroider/cm² i en forskerinitiert studie med en oppfølgingsperiode på 12 måneder) ble ingen negative effekter funnet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler for forstyrrelser i muskel-skjelett-systemet, ATC-kode: M09AX02

Virkningsmekanisme

Autolog kondrocyttimplantasjon (ACI) baseres på at pasientens egne kondrocytter ekstraheres og isoleres fra frisk brusk, *in vitro*-dyrking og videre implantasjon i det defekte bruskområdet. Spherox dyrkes og implanteres som tredimensjonale sfæroider.

Klinisk effekt

Siden 2004 har Spherox vært tilgjengelig for navngitte pasienter ved behandling av bruskefeakter klassifiserte som Outerbridge grad 3 eller 4, eller ICRS grad III eller IV (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Pasienter ble hovedsakelig behandlet for bruskefeakter i kne.

Spherox er blitt analysert i en prospektiv, randomisert, ukontrollert, åpen, multisenter klinisk fase-II-studie som inkluderte 75 patients med fokale bruskefeakter (ICRS grad III eller IV) i kneet på 4-10 cm². Tjuefem pasienter ble behandlet med 10-30 sfæroider/cm², 25 med 40-70 sfæroider/cm² defekt og 25 med 3-7 sfæroider/cm² defekt. «Intention-to-treat» (ITT)-populasjonen bestod av 73 pasienter. Pasientenes medianalder var 34 år (aldersspenn 19 til 48 år), og gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (BMI) var 25,2. I alle tre doseringsgruppene kunne det observeres en signifikant bedring ($\alpha < 0,05$) av KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) etter 12, 24, 36, 48 og 60 måneder sammenlignet med før behandling. For alle doseringsgrupper økte gjennomsnittlig samlet KOOS det første året etter behandling fra $57,0 \pm 15,2$ til $73,4 \pm 17,3$ på en skala fra 0 (dårligst) til 100 (beste) og fortsatte å øke noe, nådde $74,6 \pm 17,6$ etter 18 måneder, $73,8 \pm 18,4$ etter to år, $77,0 \pm 17,8$ etter tre år, $77,1 \pm 18,6$ etter fire år og $76,9 \pm 19,3$ ved endelig oppfølging etter fem år. Endringer innen hver doseringsgruppe var av lignende størrelse, og de tre mellom-gruppeanalysene (parvis) avdekket ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.

Videre pasientskår, f.eks. International Knee Documentation Committee (IKDC; subjektiv evaluering av kneet) og Lysholm-skår viste etter 12, 24, 36, 48 og 60 måneder også en signifikant bedring sammenlignet med verdien før behandling.

Magnetisk resonansavbildning (MRI) viste i henhold til skåringssystemet Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) (0 = dårligste resultat; 100 = beste resultat) en bedring de første 60 månedene fra 59,8 ved konsultasjon 2 (3 måneder etter behandling) til 75,0 poeng i gruppen med pasienter behandlet med 3-7 sfæroider/cm² defekt, fra 64,5 ved konsultasjon 2 til 76,4 poeng i doseringsgruppen med 10-30 sfæroider/cm² defekt, og fra 64,7 ved konsultasjon 2 til 73,6 poeng i doseringsgruppen med 40-70 sfæroider/cm² defekt.

I tillegg ble en multisenter, prospektiv, randomisert, kontrollert klinisk fase-III-studie utført. Målet med studien er å sammenligne effekt og sikkerhet av behandlingen av bruskefeakter (1 til mindre enn 4 cm²) i kneleddets femurkondyle med Spherox og behandling med mikrofraktur, over en periode på 5 år. Pivotalte effektdata var basert på en interimanalyse 12 måneder etter behandling. Videre statistisk evaluering ble gjort 24, 36, 48 og 60 måneder etter behandling.

Behandlingsgruppene var balansert med henblikk på størrelse, demografi og sykdomshistorie. Analysert populasjon bestod av 102 pasienter (41 kvinner, 61 menn) med en gjennomsnittalder på

37 år (aldersspenn fra 18 til 49 år), og gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (BMI) var 25,8. Defektstørrelser varierte fra 0,5 til 4 cm². ICRS-grader var for det meste IV A, etterfulgt av IIIB og IIIA (henholdsvis 56, 22 og 10 pasienter). Ingen av pasientene hadde fått tidligere behandling med mikrofraktur for defekten under ett år før kartlegging. Evalueringen av 'total KOOS' for ITT-populasjonen viste at begge behandlingene gav statistisk signifikant bedring i forhold til utgangspunktet (dagen før artroskopi). For pasientene som ble behandlet med Spherox økte gjennomsnittlig KOOS (skala på 0-100 ± SD) fra 56,6 ± 15,4 ved utgangspunktet til 81,5 ± 17,3 ved 24 måneder etter behandling. For pasientene som ble behandlet med mikrofraktur økte gjennomsnittlig total KOOS fra 51,7 ± 16,5 til 72,6 ± 19,5 etter 24 måneder (p < 0,0001 for begge behandlingsgruppene). Med henblikk på mellomgruppe-analysen, bestod behandlingen med Spherox ikke-underlegenhetstesten (non-inferiority) sammenlignet med mikrofraktur (Δ på 6,1 med en nedre grense for konfidensintervallet lik -0,4 ved 24 måneders evalueringen). Resultatene på senere tidspunkter samsvarte med disse funnene. Ved oppfølging etter 60 måneder var total KOOS 84,5 ± 16,1 etter behandling med Spherox sammenlignet med 75,4 ± 19,6 etter mikrofraktur. Totale MOCART-skår 3, 12, 18, 24 til 60 måneder etter behandling var ikke signifikant forskjellig mellom de to behandlingsgruppene. IKDC-subskår og resultater fra IKDC Current Health Assessment Form og modifisert Lysholm-skår avdekket også generell bedring fra baseline i begge behandlingsgruppene, med numerisk svakt bedre resultat i Spherox-gruppen, men uten statistisk signifikans.

Pediatrik populasjon

Spherox ble analysert i en ikke-intervensjonell, åpen, multisenter-overvåkingsstudie hos 60 ungdom med lukkede epifyseplater i alderen 15 til <18 år med fokale bruskefeiter (ICRS grad III eller IV) i kneet med en defektstørrelse 0,75–12,00 cm². Gjennomsnittlig pasientalder var 16,5 år (variasjonsbredde 15 til 17 år) med en gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (BMI) på 23,9. Gjennomsnittlig (SD) oppfølgingstid, definert som intervallet mellom datoen for implantasjon og datoen for oppfølgingsbesøket som dokumentert av legen, var 48,4 (19,5) måneder. Gjennomsnittlig (SD) total KOOS-skår i den pediatrike populasjonen ved oppfølging var 75,5 (18,2). MR-resultater i henhold til MOCART-skåringsystemet (0 = verste resultat; 100 = beste resultat) ved oppfølging var gjennomsnittlig (SD) 74,9 (18,5) og varierte fra minimum 30 til maksimalt 100.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Egenskapene til og beregnet klinisk bruk av Spherox er slik at konvensjonelle studier på farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon ikke er aktuelle.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ex vivo-produserte sfæroider ble implantert i mus (subkutan implantasjon av bruskeksplantater med humane sfæroider) eller i minigris (autologe sfæroider implantert i bruskefeiter). Ingen tegn til inflammasjon, synovitt, infeksjoner, reaksjon, hypertrofi eller immuntoksisitet, tumorgenisitet eller biodistribusjon ble observert.

En undersøkelse i samsvar med GLP-prinsippene, av biodistribusjon og tumorgenisitet i NSG-mus, viste ingen tegn til biodistribusjon og/eller migrasjon fra implanterte humane sfæroider. Det er ingen mistanke om potensiell tumorgenese eller økt prevalens av tumorer på grunn av de implanterte sfæroidene ble observert. I en studie av sauer, ble det heller ikke observert biodistribusjon etter injeksjon av sfæroider inn i kneleddet.

Dette taler for at det ikke er noen risiko ved bruk av sfæroider hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

72 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i temperaturer mellom 1 °C og 10 °C.

Skal ikke fryses.

Skal ikke bestråles.

For å beskytte mot mikrobiell kontaminering må den ytre emballasjen ikke åpnes før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Sfæroidene leveres i en applikator eller en ferdigfylt sprøyte som primærpakning.

Applikatoren (slangelengde 150 mm (co.fix 150)) er pakket i en steril tube med en ekstra porsjonspose utenpå. En tube kan inneholde maksimalt to co.fix 150. Applikatoren kateter er laget av termoplastisk polyuretan, forseglingsplugg i akrylnitril-butadien-styren på den ene siden og en silikonpropp på den andre siden. Applikatoren leveres med en applikatorenhet (steril injeksjonssprøyte).

Den ferdigfylte sprøyten består av en luerlås, en forseglingsring og et beskyttelseslokk. Den er pakket i en steril tube med skrulokk med en ekstra porsjonspose utenpå. Alle delene av den ferdigfylte sprøyten er laget av polypropylen, forseglingsringen av isopren. Silikonolje er brukt som smøring. Den ferdigfylte sprøyten leveres med en applikatorenhet (kanyle eller filterslange).

Pakningsstørrelser

Hvor mange primærpakninger som leveres avhenger typen primærpakning og av det antallet sfæroider som er nødvendig for den spesifikke defektstørrelsen (10-70 sfæroider/cm²).

En applikator har en maksimal kapasitet på 60 sfæroider i et volum på opp til 200 mikroliter isotonisk natriumklorid-løsning.

En ferdigfylt sprøyte har en maksimal kapasitet på 100 sfæroider i et volum på opp til 1000 mikroliter isotonisk natriumklorid-løsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet:

Dersom primær- eller sekundærpakningen er skadet og dermed ikke er steril, skal ikke Spherox brukes.

Gjenværende sfæroider må ikke oppbevares for senere bruk.

Ikke anvendt legemiddel og alt materiale som har vært i kontakt med Spherox (fast og flytende avfall), bør håndteres og destrueres som potensielt smittefarlig avfall i overenstemelse med lokale retningslinjer for håndtering av materiale fra mennesker.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juli 2017
Dato for siste fornyelse: 29. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
TYSKLAND

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
TYSKLAND

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
TYSKLAND

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
TYSKLAND

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkelen 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring og bruk av Spherox i hver medlemsstat, må innehaveren av markedsføringstillatelsen enes med nasjonal kompetent myndighet om innholdet og formatet av opplæringsprogrammet og det kontrollerte distribusjonsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet.

Opplæringsprogrammet er ment å gi opplæring til kirurger og annet helsepersonell om korrekt anskaffelse, lagring og håndtering av vevs- og blodprøver og applikasjon av Spherox.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle kirurger og annet helsepersonell som forventes å bruke Spherox i hver medlemsstat der Spherox markedsføres, har tilgang til opplæringsmaterialet, inkludert:

- Preparatomtalen (SmPC) for Spherox
- Opplæringsmateriale for kirurger og annet helsepersonell
- Sjekkliste for forskriver
- **Opplæringsmaterialet for kirurger og annet helsepersonell** skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om Spherox, inkludert den godkjente indikasjonen i henhold til preparatomtalen
 - Detaljert beskrivelse av prosedyren for biopsitaking og blodprøvetaking, inkludert behovet for testing av hepatitt B, hepatitt C, hiv og syfilis
 - Detaljert beskrivelse av applikasjonen av Spherox
 - Klargjøring av pasienten for prosedyren og påfølgende overvåking, inkludert anbefalinger om et rehabiliteringsprogram etter biopsi og implantasjon
 - Instruksjoner om håndtering av bivirkninger eller negative reaksjoner som kan forekomme under/etter biopsi og/eller implantasjon
 - Behovet for en offisiell bekreftelse på at opplæring er gjennomført før (den første) biopsiprosedyren
 - Viktigheten av å fullføre sjekklisten for forskriveren
- **Sjekklisten for forskriver** skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Bekreftelse på at pasienten som mottar legemidlet er den riktige pasienten som mottar det riktige legemidlet for den godkjente indikasjonen i henhold til preparatomtalen
 - Instruksjoner om pasientens egnethet, inkludert behov for screening og testing for hepatitt C, hepatitt B, hiv og syfilis
 - Bekreftelse på den riktige siden for implantering
 - En spesifikk referanse på at pasienten er informert og forstår nytten og risikoen av legemidlet og tilhørende prosedyrer

- Instruksjoner om håndtering av bivirkninger eller hendelser som kan forekomme under/etter biopsi og/eller implantasjon

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at et system som styrer tilgangen til legemidlet utover kontrollnivået sikret ved rutinemessige risikominimeringsforanstaltninger, er på plass i hver medlemsstat hvor Spherox markedsføres. Følgende krav må oppfylles før legemidlet forskrives og dispenseres:

- Spesifikk testing av pasienten for å sikre overholdelse av strengt definerte kliniske kriterier
- Pasienten skal dokumentere at informasjonen om legemidlet er mottatt og forstått
- Legemidlet vil kun være tilgjengelig for kvalifiserte kirurger med spesialisert kirurgiopplæring i ACI-proseduren med Spherox og er derfor begrenset til korrekt spesialiserte sykehus
- Tiltak for å sikre sporbarheten av legemidlet og garantere identifisering av pasienten og legemidlet ved hvert trinn.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Porsjonspose

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spherox 10-70 sfæroider/cm² suspensjon til implantasjon
sfæroider av humane, autologe matriksassosierte kondrocytter

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Dette legemidlet inneholder et spesifikt antall sfæroider av humane, autologe matriksassosierte kondrocytter som står i forhold til defektstørrelsen (10-70 sfæroider/cm²).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspensjon til implantasjon

Dersom primærpakningen er applikasjonssystemet co.fix 150 mm:

{1 eller 2} applikasjonssystem{er} co.fix 150 mm inneholdende {antall sfæroider} sfæroider i en steril tube

Dersom primærpakningen er sprøyte:

1 sprøyte inneholdende { antall sfæroider} sfæroider i en steril tube

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intraartikulær bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato {DD måned ÅÅÅÅ} {timer} CET

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares mellom 1 °C og 10 °C. Skal ikke fryses. Skal ikke bestråles. For å beskytte mot mikrobiell kontaminering må den ytre emballasjen ikke åpnes før bruk.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder menneskelige celler. Ikke anvendt legemiddel eller avfallsmateriale må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av materiale fra mennesker.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Dersom primærpakningen er applikasjonssystemet co.fix 150 mm:

EU/1/17/1181/001

Dersom primærpakningen er sprøyte:

EU/1/17/1181/002

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Pas navn, Pas ID: {Pasientnavn }, {Pasient-ID}
Lot {Batch-nummer }

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SEKUNDÆRPAKNINGEN

Tube for applikasjonssystem co.fix 150 mm eller sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Spherox 10-70 sfæroider/cm² suspensjon til implantasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intraartikulær bruk

3. UTLØPSDATO

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} {klokkeslett} CET

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

{Pasient-ID (inkludert produksjonsnummer)}

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Dersom primærpakningen er applikasjonssystemet co.fix 150 mm:

{1 eller 2} applikasjonssystem{er} co.fix 150 mm i en steril tube

Dersom primærpakningen er sprøyte:

1 sprøyte i en steril tube

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Applikasjonssystem co.fix 150 mm eller sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Applikasjonssystem co.fix 150 mm:

Spherox 10-70 sfæroider/cm² suspensjon til implantasjon

Sprøyte:

Spherox 10-70 sfæroider/cm² suspensjon til implantasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intraartikulær bruk

3. UTLØPSDATO

Applikasjonssystem co.fix 150 mm:

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} at {klokkeslett} CET

Sprøyte:

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} at {klokkeslett} CET

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

{Batch-nummer}

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

{Antall sfæroider} sph

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Spherox 10-70 sfæroider/cm² suspensjon til implantasjon sfæroider av humane, autologe matriksassosierte kondrocytter

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege eller fysioterapeut dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Spherox er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Spherox
3. Hvordan du bruker Spherox
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Spherox
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Spherox er og hva det brukes mot

Spherox er et legemiddel som brukes til å reparere **bruskskader i kne** hos voksne og ungdom hvor beina i leddet er fullt utviklet. Brusk er et halvfast, elastisk sjikt inne i leddene, på endene av beina. Det beskytter beina og gjør det mulig for leddene dine å fungere smidig. Spherox brukes hos voksne eller ungdommer hvor beina er ferdig utviklet, når brusken i kneleddet er skadet. Disse skadene kan være forårsaket av akutt skade, slik som et fall eller langvarig feilaktig vektbelastning på ledd. Spherox brukes til å behandle defekter opp til 10 cm² størrelse.

Spherox består av såkalte sfæroider. En sfæroide ser ut som en liten perle, og er laget av bruskceller og bruskmateriale uthentet fra din egen kropp. For å lage sfæroider må en liten brusksprøve tas fra ett av leddene dine under en mindre operasjon, for så å dyrkes i et laboratorium for å lage legemidlet. Sfæroidene implanteres og fester seg til det skadede bruskområdet ved kirurgi. Over tid forventes det at de reparerer skaden med frisk og funksjonell brusk.

2. Hva du må vite før du får Spherox

Bruk ikke Spherox dersom

- beina i kneleddet ikke er fullt utviklet
- du har langt fremskreden ledd- og beinbetennelse med skade i det angrepne leddet (osteoartritt)
- du har hiv-infeksjon (viruset som forårsaker aids), hepatitt B-virus eller hepatitt C-virus

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Spherox dersom du har andre leddplager eller du er overvektig, da disse kan påvirke utfallet av prosedyren negativt.

Spherox skal fortrinnsvis implanteres inn i et ellers friskt ledd. Andre leddproblemer skal korrigeres før eller ved implantasjon av Spherox.

Etter behandlingen kan det oppstå blødninger i kneleddet og eventuelt inn i området rundt, hovedsakelig hvis du har økt blødningstendens eller hvis blødningen under behandlingen ikke kunne

stoppes helt. Legen vil sjekke risikoen for at du kan få en blødning etter behandlingen på forhånd. I så fall vil du få medisin for å redusere risikoen for blødning etter behandlingen.

Rehabiliteringsprogram

Følg rehabiliteringsprogrammet eksakt, etter implantasjonen. **Fysisk aktivitet** kan **kun** gjenopptas etter at **legen din har gitt deg beskjed** om dette. Det å gjenoppta intensiv aktivitet for raskt kan redusere virkningen og holdbarheten av Spherox.

Andre tilfeller hvor Spherox ikke kan gis

Selv om det er allerede er tatt prøver av brusken, kan det hende at du ikke kan behandles med Spherox. Dette kan skje fordi prøven som er tatt ikke har tilstrekkelig kvalitet til å lage legemidlet. Legen din kan bli nødt til å velge et annet behandlingsalternativ for deg.

Barn og ungdom

Spherox **skal ikke brukes** hos barn og ungdom hvor beina i leddet ikke er fullt utviklet.

Andre legemidler og Spherox

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Spherox **anbefales ikke** for gravide eller ammende kvinner, da det brukes under kirurgi. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Den kirurgiske prosedyren for å implantere dette legemidlet vil ha betydelig innvirkning på din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. I løpet av rehabiliteringsperioden kan det være begrenset hvor mye du kan kjøre bil og bruke maskiner. Følg legens eller fysioterapeutens råd nøye.

3. Hvordan du bruker Spherox

Spherox kan kun implanteres av spesialist eller lege på sykehus, og må kun brukes til den pasienten som det er foreskrevet til.

Behandling med Spherox er en totrinnsprosedyre:

Konsultasjon 1:

Vurdering av skaden på brusken, prøve- og blodtakning

Ved din første konsultasjon vil legen undersøke skaden på brusken i kneet ved å gjøre en eksplorativ operasjon. Dette gjøres vanligvis via kikkhullskirurgi gjennom veldig små innsnitt (kutt), ved bruk av et instrument som brukes til å se inn i kneet (artroskopi).

Dersom Spherox er egnet til deg, vil legen ta en liten **prøve av brusken i leddet ditt**. Mest sannsynlig kommer dette til å være fra det samme kneleddet som må behandles. Bruskcellene dine tas ut fra denne prøven i et laboratorium for dyrkning og brukes deretter til å lage sfæroidene som utgjør Spherox. Prosessen tar 6 til 8 uker.

Konsultasjon 2: Implantasjon av Spherox

I den andre operasjon implanteres Spherox inn i det skadede området i brusken i kneet. Dette gjøres muligens også via kikkhullskirurgi.

Rehabilitering

For å sikre full tilheling av kneleddet, må du følge et individuelt rehabiliteringsprogram. Dette kan vare i opp til ett år. Lege eller fysioterapeut vil gi deg råd om dette.

Svært viktig: Følg anbefalingene som legen og fysioterapeuten har gitt deg, svært nøye. Risiko for at behandlingen ikke lykkes øker betraktelig dersom du ikke **følger planen for rehabiliteringen**.

Vær svært forsiktig med å bøye deg og belaste det behandlede leddet. I løpet av rehabiliteringsperioden vil du gradvis kunne belaste leddet mer. Hvor raskt dette skjer kommer for eksempel an på din kroppsvekt og omfanget av bruskskaden. Avhengig av tilstanden til det behandlede kneleddet må du kanskje gå med en skinne.

Rådfør deg med lege eller fysioterapeut dersom du har ytterligere spørsmål om behandlingen med Spherox.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger som oppstår etter implanteringen av Spherox skyldes for det meste operasjonen. De registrerte bivirkningene, enten forårsaket av legemidlet eller operasjonen, var i de fleste tilfeller ikke alvorlige.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- overfølsomhet (allergi) (ett eller flere av følgende symptomer kan oppstå: rødhet i huden, hevelser i det behandlede området, lavt blodtrykk, pustevansker, hevelse i tunge eller svelg, svak eller hurtig puls, kvalme, oppkast, diaré, svimmelhet, besvimelse, feber)
- blodpropp i en vene (ett eller flere av følgende symptomer kan oppstå: hevelse i benet, smerte, varme i benet)

Andre bivirkninger

Bivirkninger kan oppstå med følgende frekvenser:

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- væskeansamling i kneet
- smerter i kneet
- opphovning i kneet
- opphopning av overflødig væske i benmargen
- smerte

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- økt størrelse på brusksellene, mykning av brusk. ***Du kan merke symptomer, for eksempel hevelse eller smerte i vevet rundt kneet.***
- knakelyder i kneet
- låsning i kneet
- nedsatt gangfunksjon
- vevsklumper i kneet, fragment av brusk eller bein som flyter fritt i kneleddet. ***Du kan merke symptomer, for eksempel en smertefri, kraftig hevelse i det behandlede kneet, plutselig smerte eller problemer med å bevege det behandlede kneet.***

- bruskceller i Spherox overlever og vokser ikke
- enhver skade i knebrusken
- leddbåndskader
- senebetennelse
- muskelsvakhet
- smerte foran på kneet eller i kneskålen
- hevelse i det behandlede benet på grunn av forstoppelse av vevsvæske via lymfeknutene
- smerte i arrvev
- blokkert blodkar i lungene
- betennelse i det indre laget av leddkapselen

Sjeldne: kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- forstyrrelse i beindannelse, vevsdød av beinvev, beindannelse utenfor skjelettet. *Du kan merke symptomer, for eksempel hevelse eller smerte i vev rundt kneet.*
- infeksjon på implantasjonsstedet
- betennelse i kneleddet forårsaket av bakterier eller sopp
- delvis eller total løsrevning av vevet under beinet og omliggende brusk
- betennelse i benmargen forårsaket av bakterier eller sopp
- betennelse i hud og/eller bløtvevet forårsaket av bakterier eller sopp
- smerte under kneskålen grunnet betennelse i bløtvevet
- betennelse i blodårer kombinert med dannelse av blodpropp nær hudens overflate (symptom: f.eks. rødhet og/eller varm hud rundt blodåren, ømhet, smerte)
- komplikasjon med tilheling i det behandlede området
- åpning av lukket sår
- blåmerker

Svært sjeldne: kan ramme opptil 1 av 10 000 personer

- ubehag

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås

- overdreven dannelse av arrvev i kneledd og/eller omkringliggende bløtvev
- infeksjon i lungene

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller fysioterapeut dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).^{*} Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Spherox

Dette produktet vil bli omhyggelig oppbevart av helsepersonell på sykehuset der legemidlet vil bli gitt til deg, og instruksjonene for oppbevaring er som følger:

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (1 °C til 10 °C).

Skal ikke fryses. Skal ikke utsettes for bestråling.

Åpne ikke ytteremballasjen før bruk for å hindre mikrobiell kontaminering.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen i Spherox

- Virkestoff i Spherox er sfæroidener som består av bruskceller og bruskmateriale uthentet fra din egen kropp.
Spherox inneholder 10-70 sfæroider per cm² av det defekte brusket.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid oppløsning, brukt som transportvæske.

Hvordan Spherox ser ut og innholdet i pakningen

Suspensjon til implantasjon

Spherox inneholder såkalte sfæroider, som består av levende bruskceller med en ikke-cellulær del, for reparasjon av bruskefelekter. Spherox-sfæroidene ser ut som små, hvite til gulaktige perler. De transporteres i en klar, fargeløs oppløsning. Spherox leveres til legen i en beholder som er klar til bruk. Beholderen kan være en sprøyte eller en et spesifikt applikatorsystem kalt co.fix som er et kateter (tynn slange) med en slangelengde på 150 mm.

Applikatoren co.fix 150 er pakket i en steril tube med en ekstra pose utenpå.
Den ferdigfylte sprøyten er pakket i en steril tube med en ekstra pose utenpå.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Tyskland

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): www.ema.europa.eu.