

10-70 sferoiden/cm<sup>2</sup> suspensie voor implantatie

## Sferoiden van humane autologe matrix-geassocieerde chondrocyten voor implantatie

### 1. Naam van het geneesmiddel

Spherox 10-70 sferoiden/cm<sup>2</sup> suspensie voor implantatie

### 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

#### 2.1 Algemene beschrijving

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

#### 2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

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

Iedere voorgevulde spuit of applicator bevat een specifiek aantal sferoiden afhankelijk van de grootte van het te behandelen defect (10-70 sferoiden/cm<sup>2</sup>).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. Farmaceutische vorm

Suspensie voor implantatie.

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

### 4. Klinische gegevens

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Reparatie van symptomatische gewrichtskraakbeendefecten van de femorale condylus en de knieschijf (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS] graad III of IV) met een defectgrootte tot 10 cm<sup>2</sup> bij volwassenen en adolescenten met een gesloten groeischijf in het aangedane gewricht.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

##### Dosering

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

##### Ouderen

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

##### *Pediatrische patiënten*

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

##### Wijze van toediening

Voor intra-articulair gebruik.

Spherox wordt aan patiënten toegediend via intra-articulaire implantatie.

De behandeling met Spherox is een procedure in twee stappen.

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

Bij een tweede stap moet de implantatie worden uitgevoerd tijdens een chirurgische ingreep (bij voorkeur een arthroscopie of mini-artrotomie). Débridement van het defectgebied is vereist. De subchondrale plaat mag niet beschadigd raken. De sferoiden worden geleverd in een voorgevulde spuit of een applicator (schachtlengte 150 mm (co.fix 150)). Sferoiden moeten gelijkmatig op het defectoppervlak worden aangebracht en zo nodig over het gehele defectgebied worden verspreid met behulp van chirurgische instrumenten. De sferoiden hechten zich binnen 20 minuten vanzelf aan het defectoppervlak. Naderhand kan de operatiewond worden gedicht zonder aanvullende afdekking van het behandelde gebied (bv. periostale flap; matrix) of fixatie van de sferoiden met fibrinelijs. De behandeling van defectgrootten tot 10 cm<sup>2</sup> kan worden toegepast bij enkelvoudige alsook aangrenzende defecten (gecombineerd gebied).

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

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

#### 4.3 Contra-indicaties

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

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Terugvinden herkomst

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

### Autoloog gebruik

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

### Algemeen

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

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

### Voorzorgsmaatregelen bij gebruik

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

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

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

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

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

Toediening van Spherox bij zwaarlijvige patiënten wordt ontgeraden.

### Revalidatie

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

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

### Gevallen waarin Spherox niet kan worden geleverd

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

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

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

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

**Tabel 1: Bijwerkingen gerelateerd aan Spherox**

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

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Delaminatie van transplantaat*

Delaminatie van transplantaat verwijst naar de gedeeltelijke of volledige loslating van het gevormde weefsel van het

subchondrale bot en het omringende kraakbeen. Een volledige delaminatie van transplantaat is een ernstige complicatie die gepaard kan gaan met pijn. Risicofactoren zijn, met name, niet-behandeling van gelijktijdig optredende ziekten, zoals gewrichtsinstabiliteit of het niet nakomen van het revalidatieprotocol.

#### *Hypertrofie*

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

### Aan de chirurgische ingreep gerelateerde bijwerkingen

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

- SOC Infecties en parasitaire aandoeningen: pneumonie (niet bekend)
- SOC Bloedvataandoeningen: lymfoedeem (soms), tromboflebitis (zelden), diepe veneuze trombose (soms), hematoom (zelden)
- SOC Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: longembolie (soms)
- SOC Huid- en onderhuidaandoeningen: littekenpijn (soms)
- SOC Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: gewrichtseffusie (vaak), artralgie (vaak), gewrichtszwelling (vaak), tendinitis (soms), spierzwakte (soms), patellofemorale pijnsyndroom (soms), osteonecrose (zelden), synovitis (soms), los lichaam in het gewricht (soms)
- SOC Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: pijn (vaak), loopstoornis (soms), ongemak (zeer zelden)
- SOC Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: ligamentverstuiking (soms), hechtinggerelateerde complicatie (zelden), wonddehiscentie (zelden)

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

### Pediatrische patiënten

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

In gevallen waarbij de aanbevolen dosis significant werd overschreden (tot maximaal 170 sferoïden/cm<sup>2</sup> in een door de onderzoeker geïnitieerd onderzoek met een follow-upperiode van 12 maanden) werden geen negatieve effecten waargenomen.

## 5. Farmacologische eigenschappen

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Klinische werkzaamheid

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

Spherox is geanalyseerd in een prospectief, gerandomiseerd, niet-gecontroleerd, open-label, multicentrisch klinisch fase II-onderzoek onder 75 patiënten met focale kraakbeendefecten (ICRS-graad III of IV) in de knie met een defectgrootte van 4-10 cm<sup>2</sup>. Er werden 25 patiënten behandeld met 10-30 sferoïden/cm<sup>2</sup> defect, 25 met 40-70 sferoïden/cm<sup>2</sup> defect en 25 met 3-7 sferoïden/cm<sup>2</sup> defect. De intention-to-treat-populatie (ITT populatie) bestond uit 73 patiënten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 34 (leeftijdsbereik: 19 tot 48 jaar) en de gemiddelde lichaamsmassa-index (body mass index - BMI) was 25,2. In alle drie de dosisgroepen werd na 12, 24, 36, 48 en 60 maanden een significante verbetering ( $\alpha < 0,05$ ) volgens de KOOS-schaal (KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) waargenomen ten opzichte van vóór de behandeling. De gemiddelde totale KOOS nam in het eerste jaar na de behandeling toe voor 'alle dosisgroepen' van  $57,0 \pm 15,2$  tot  $73,4 \pm 17,3$  op een schaal van 0 (slechtste score) tot 100 (beste score) en de score bleef licht toenemen tot  $74,6 \pm 17,6$  na 18 maanden,  $73,8 \pm 18,4$  na twee jaar,  $77,0 \pm 17,8$  na drie jaar,  $77,1 \pm 18,6$  na vier jaar en  $76,9 \pm 19,3$  bij de laatste follow-up na vijf jaar. De veranderingen in iedere dosisgroep waren van vergelijkbare omvang en uit de drie (paarsgewijze) analyses tussen de groepen kwamen geen statistisch significante verschillen tussen de groepen naar voren.

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

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

Voorts werd er een multicentrisch, prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch fase III-onderzoek uitgevoerd. Het doel van het onderzoek was gedurende een periode van vijf jaar de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling van

kraakbeendefecten (1 tot minder dan 4 cm<sup>2</sup>) bij de femorale condylus van het kniegewricht met Spherox te vergelijken met een microfractuurbehandeling. De werkzaamheidsgegevens van de hoofdstudie waren gebaseerd op een tussentijdse analyse 12 maanden na de behandeling. Bijkomende statistische beoordelingen werden 24, 36, 48 en 60 maanden na de behandeling uitgevoerd.

De behandelingsgroepen waren evenwichtig samengesteld wat betreft omvang, demografische kenmerken en de achtergrond van de ziekte. De analysepopulatie bestond uit 102 patiënten (41 vrouwen, 61 mannen) van gemiddeld 37 jaar oud (variërend van 18 tot 49 jaar) met een gemiddelde BMI van 25,8. Defectgrootte varieerde van 0,5 tot 4 cm<sup>2</sup>. De ICRS-graad was grotendeels IVA, gevolgd door IIIB en IIIA (respectievelijk 56, 22 en 10 patiënten). Geen van de patiënten was minder dan één jaar vóór de screening eerder behandeld met microfractuur voor hun laesies.

Uit de beoordeling van de 'totale KOOS' voor de ITT-populatie bleek dat beide behandelingen een statistisch significante verbetering opleverden ten opzichte van baseline (dag vóór artroscopie). Voor de patiënten die met Spherox werden behandeld steeg de gemiddelde totale KOOS (schaal van 0-100  $\pm$  SD) van  $56,6 \pm 15,4$  bij baseline tot  $81,5 \pm 17,3$  24 maanden na de behandeling. Voor patiënten die met microfractuur werden behandeld steeg de gemiddelde totale KOOS van  $51,7 \pm 16,5$  tot  $72,6 \pm 19,5$  na 24 maanden ( $p < 0,0001$  voor beide behandelingsgroepen). Met betrekking tot de analyse tussen de groepen doorstond de behandeling met Spherox de non-inferioriteitstest ten opzichte van microfractuur ( $\Delta$  van 6,1 met een BI ondergrens gelijk aan -0,4 bij de beoordeling na 24 maanden).

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

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

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

#### Pediatrische patiënten

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

## 6. Farmaceutische gegevens

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### 6.3 Houdbaarheid

72 uur

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Niet in de vriezer bewaren.

Niet bestralen.

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

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

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

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

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

### Verpakkingsgrootte

Het aantal primaire verpakkingseenheden dat wordt geleverd, is afhankelijk van het soort primaire verpakkingseenheid en het aantal sferoïden dat nodig is voor de specifieke defectgrootte (10-70 sferoïden/cm<sup>2</sup>).

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

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

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Overgebleven sferoïden mogen niet worden bewaard voor later gebruik.

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

## 7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d  
04103 Leipzig  
Duitsland

## 8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

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

## 9. Datum van eerste verlening van de vergunning/verlenging van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2017  
Datum van laatste verlenging: 29 april 2022

## 10. Datum van herziening van de tekst

01/2023

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