

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spherox 10-70 sféroidů/cm² implantační suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Sféroidy lidských autologních chondrocytů v matečném médiu pro implantaci suspendované v izotonickém roztoku chloridu sodného.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Sféroidy jsou sférické agregáty *ex vivo* expandovaných lidských autologních chondrocytů v samosyntetizovaném extracelulárním matečném médiu.

Jedna předplněná injekční stříkačka nebo aplikátor obsahuje specifický počet sféroidů podle velikosti defektu (10-70 sféroidů/cm²), který má být léčen.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Implantační suspenze.

Bílé až nažloutlé sféroidy autologních chondrocytů s matrix v čirém, bezbarvém roztoku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Náprava symptomatických defektů kloubní chrupavky femorálního kondylu a kolenní česky (stupeň III nebo IV podle Mezinárodní společnosti pro reparaci chrupavky [International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS]) s defektem o velikosti až 10 cm² u dospělých a dospívajících s uzavřenou epifyzární růstovou ploténkou v postiženém kloubu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Spherox je určen pouze k autolognímu použití. Přípravek musí podávat specializovaný ortoped ve zdravotnickém zařízení.

Dávkování

Na jeden centimetr čtvereční defektu se aplikuje 10-70 sféroidů.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Spherox u pacientů starších 50 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Spherox u dětí a dospívajících se stále neuzavřenou epifyzární růstovou ploténkou v postiženém kloubu nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intraartikulární podání.

Přípravek Spherox se pacientům podává intraartikulární implantací.

Léčba přípravkem Spherox je postup prováděný ve dvou krocích.

V prvním kroku musí být během chirurgického zákroku provedena biopsie (pokud možno artroskopii nebo mini-artrotomií). V průběhu artroskopie nebo artrotomie je třeba co nejpřesněji stanovit defekt a velikost defektu chrupavky. Po provedení biopsie budou buňky chrupavky kultivovány na výrobním místě, dokud nevzniknou sféroidy tvořící přípravek Spherox. Tento proces trvá zhruba 6 až 8 týdnů.

Ve druhém kroku musí být během chirurgického zákroku (pokud možno artroskopie nebo mini-artrotomie) provedena implantace. Je nutné provést odstranění nekrotických částí oblasti defektu. Subchondrální ploténka nesmí být poškozena. Sféroidy jsou k dispozici v předplněné injekční stříkačce nebo v aplikátoru (délka stopky 150 mm (co.fix 150)). Sféroidy je třeba aplikovat rovnoměrně na spodinu defektu a v případě potřeby je rozprostřít na celou plochu defektu pomocí chirurgických nástrojů. Sféroidy během 20 minut samy přilnou ke spodině defektu. Poté lze chirurgickou ránu uzavřít bez jakéhokoli dalšího krytí léčené plochy (například periosteální chlopní, matečnou hmotou) nebo jakékoli fixace sféroidů za použití fibrinového lepidla. Léčba defektů o velikosti až 10 cm² je vhodná v případě jednotlivých i přilehlých defektů (kombinovaná oblast).

Pacienti léčení přípravkem Spherox musí podstoupit specifický rehabilitační program (viz bod 4.4), který může trvat až jeden rok v závislosti na doporučení lékaře.

Návod k přípravě a manipulaci s přípravkem Spherox je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- pacienti s neúplně uzavřenou epifyzární růstovou ploténkou v postiženém kloubu
- primární (generalizovaná) osteoartróza
- pokročilá osteoartróza postiženého kloubu (překračující stupeň II podle Kellgrena a Lawrence)
- infekce virem hepatitidy B (HBV), virem hepatitidy C (HCV) nebo HIV I/II

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být uplatňovány požadavky týkající se sledovatelnosti léčivých přípravků pro moderní buněčné terapie. Aby byla sledovatelnost zajištěna, je třeba po dobu 30 let od data expirace přípravku uchovávat název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta.

Autologní použití

Přípravek Spherox je určen výhradně k autolognímu použití při léčbě a za žádných okolností nemá být podáván žádnému jinému pacientovi než dárci. Přípravek Spherox nesmí být podán, pokud informace na štítcích přípravku a přepravních dokladech nesouhlasí s údaji o identitě pacienta. Před podáním je třeba rovněž zkontrolovat číslo objednávky (číslo šarže) na primárním obalu.

Obecná upozornění

Přípravek Spherox se nesmí aplikovat, pokud je primární nebo sekundární obal poškozen, a je tudíž nesterilní.

Aplikace přípravku Spherox u pacientů s defekty chrupavky mimo kolenní kloub se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Spherox u pacientů s defektem chrupavky mimo femorální kondyl a kolenní česku nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Opatření pro použití

Léčbu u pacientů s lokálními záněty nebo s akutními i nedávnými infekcemi kostí nebo kloubů je třeba dočasně odložit, dokud není zdokumentováno vyléčení infekce.

Z pivotních studií přípravku Spherox byli vyloučeni pacienti se známkami chronických zánětlivých onemocnění.

Potenciálními komplikujícími faktory jsou souběžná onemocnění kloubů, jako je časná osteoartróza, subchondrální kostní defekty, nestabilita kloubu, léze vazů nebo menisku, abnormální rozložení váhy v kloubu, varózní nebo valgózní postavení kloubu, špatné postavení nebo nestabilita česky a metabolická, zánětlivá, imunologická nebo neoplastická onemocnění postiženého kloubu. Neléčený edém kostí odpovídající defektu chrupavky, který má být léčen, může nepříznivě ovlivnit úspěšnost zákroku. Pokud je to možné, souběžná onemocnění kloubů je třeba léčit před implantací přípravku Spherox nebo nejpozději v době jeho implantace.

Při rozhodování o léčbě sousedících defektů („dotýkajících se [„kissing“] lézí“ rozsáhlejších než stupně II podle ICRS) je třeba vzít v úvahu stupeň překrytí a lokalizaci defektů v kloubu.

Pooperační hemartróza se vyskytuje hlavně u pacientů s predispozicí ke krvácení nebo v souvislosti s nedostatečnou chirurgickou kontrolou krvácení. Před zákrokem je třeba u pacienta vyšetřit hemostatické funkce. Tromboprolaxi je třeba podávat podle místních pokynů.

Aplikace přípravku Spherox u obézních pacientů se nedoporučuje.

Rehabilitace

Po implantaci je nutné, aby se pacient řídil vhodným rehabilitačním programem. Fyzickou aktivitu je třeba obnovit podle doporučení lékaře. Příliš časná a aktivní činnost může ohrozit přihojení přípravku Spherox a trvalost jeho klinického přínosu.

Po implantaci je nutno dodržovat vhodný rehabilitační program (zejména u pacientů s duševními poruchami nebo závislostí).

Případy, kdy nelze přípravek Spherox použít

Pokud výroba sféroidů selhala nebo pokud nejsou splněna kritéria k propuštění šarže, např. kvůli nedostatečné kvalitě biopsie, nelze léčivý přípravek dodat. Lékař bude okamžitě informován.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Lokálně aplikovaná antibiotika nebo dezinfekční prostředky mohou působit toxicky na kloubní chrupavku a přímý kontakt přípravku Spherox s těmito látkami se nedoporučuje.

Z pivotních studií přípravku Spherox byli vyloučeni pacienti, kteří byli léčeni kortikosteroidy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro autologní chondrocyty nebo sféroidy z autologních chondrocytů nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se exponovaných těhotenství.

Vzhledem k tomu, že se přípravek Spherox používá k nápravě defektů chrupavky v kloubu, a proto se implantuje během chirurgického zákroku, jeho použití se u těhotných žen nedoporučuje.

Kojení

Jelikož je přípravek Spherox určen k nápravě defektů kloubní chrupavky a je proto implantován v průběhu chirurgického zákroku, jeho použití u kojících žen se nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o možných účincích léčby přípravkem Spherox na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Chirurgický zákrok (tj. biopsie nebo implantace přípravku Spherox) bude mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během období rehabilitace může být schopnost řídit a obsluhovat stroje také omezena z důvodu snížené pohyblivosti. Proto je třeba, aby se pacienti obrátili na svého ošetřujícího lékaře a důsledně se řídili jeho pokyny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Z klinických studií, jedné neintervenční studie u dospívajících a rovněž ze zkušeností po uvedení přípravku na trh jsou k dispozici informace o nežádoucích účincích.

Během léčby přípravkem Spherox se mohou vyskytnout nežádoucí účinky v souvislosti s chirurgickým zákrokem (implantací) nebo s přípravkem Spherox.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky v souvislosti s přípravkem Spherox podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky v souvislosti s přípravkem Spherox

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	vzácné	celulitida osteomyelitida
Poruchy imunitního systému	vzácné	hypersenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté	edém kostní dřevě kloubní výpotek artralgie otok kloubu
	méně časté	chondromalacie praskání v kloubech kloubní blokáda synoviální cysta

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Nežádoucí účinek
		chondropatie synovitida volné nitrokloubní tělísko
	vzácné	osteocondróza osteonekróza tvorba osteofytů infekční artritida
	není známo	artrofibróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	bolest
	méně časté	porucha chůze
Poranění, otravy a procedurální komplikace	méně časté	hypertrofie ztráta štěpu
	vzácné	delaminace štěpu infekce v místě implantace zánět infrapatelárního tukového polštáře

Popis vybraných nežádoucích účinků

Delaminace štěpu

Delaminace štěpu znamená částečné nebo úplné oddělení vytvořené tkáně od subchondrální kosti a okolní chrupavky. Kompletní delaminace štěpu je závažnou komplikací, kterou může doprovázet bolest. Rizikovými faktory jsou především neléčená souběžná onemocnění, jako je například nestabilita kloubu nebo nedodržování rehabilitačního protokolu.

Hypertrofie

Při léčbě přípravkem Spherex se může v místě implantace rozvinout symptomatická hypertrofie, která způsobuje bolest.

Nežádoucí účinky v souvislosti s chirurgickým zákrokem:

V průběhu klinických studií a/nebo ze spontánních zdrojů byly hlášeny následující nežádoucí účinky považované za související s chirurgickým zákrokem:

- SOC Infekce a infestace: pneumonie (není známo)
- SOC Cévní poruchy: lymfedém (méně časté), tromboflebitida (vzácné), hluboká žilní trombóza (méně časté), hematom (vzácné)
- SOC Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: plicní embolizace (méně časté)
- SOC Poruchy kůže a podkožní tkáně: bolest v jizvě (méně časté)
- SOC Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: kloubní výpotek (časté), artralgie (časté), otok kloubu (časté), tendinitida (méně časté), svalová slabost (méně časté), syndrom patelofemorální bolesti (méně časté), osteonekróza (vzácné), synovitida (méně časté), volné nitrokloubní tělísko (méně časté)
- SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: bolest (časté), poruchy chůze (méně časté), nepříjemné pocity (velmi vzácné)
- SOC Poranění, otravy a procedurální komplikace: podvrtnutí vazy (méně časté), komplikace související se stehy (vzácné), dehiscence rány (vzácné)

Ve většině případů nebyly zaznamenány nežádoucí účinky související s přípravkem a chirurgickým zákrokem závažné.

Pediatrická populace

Obecně byly frekvence a typ nežádoucích účinků u pediatrických pacientů podobné frekvenci a typu pozorovaným u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V případech, kdy byla významně překročena doporučená dávka (až 170 sféroidů/cm² v rámci studie zahájené zkoušejícím s následným obdobím sledování v délce 12 měsíců), nebyly zaznamenány žádné nepříznivé účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, ATC kód: M09AX02

Mechanismus účinku

Implantace autologních chondrocytů (ACI) je založena na extrakci vlastních chondrocytů pacienta, které byly izolovány ze zdravé chrupavky, jejich kultivaci *in vitro* a jejich následné implantaci do defektu chrupavky. Přípravek Spherox je kultivován a implantován v podobě trojrozměrných sféroidů.

Klinická účinnost

Od roku 2004 je přípravek Spherox k dispozici na jméno pacienta k léčbě defektů chrupavky klasifikovaných jako 3. nebo 4. stupeň podle Outerbridge nebo stupeň III či IV podle ICRS (Outerbridge 1961, Soubor návrhů pro hodnocení poškození chrupavky podle ICRS [ICRS Cartilage Injury Evaluation Package], 2000). Přípravkem byli léčeni především pacienti s defekty chrupavky v kolenním kloubu.

Přípravek Spherox byl analyzován v prospektivním, randomizovaném, nekontrolovaném, otevřeném, multicentrickém klinickém hodnocení fáze II zahrnující 75 pacientů s ohniskovými defekty chrupavky (stupně III nebo IV podle ICRS) v koleni s velikostí defektu 4-10 cm². Dvacet pět pacientů bylo léčeno dávkou 10-30 sféroidů/cm² plochy defektu, 25 pacientů dávkou 40-70 sféroidů/cm² plochy defektu a 25 pacientů dávkou 3-7 sféroidů/cm² plochy defektu. Populace podle původního léčebného záměru (intention-to-treat, ITT) zahrnovala 73 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 34 let (v rozmezí od 19 do 48 let) s průměrnou hodnotou indexu tělesné hmotnosti (BMI) 25,2. U všech tří skupin dávkování bylo po 12, 24, 36, 48 a 60 měsících ve srovnání se stavem před podáním léčby pozorováno zásadní zlepšení ($\alpha < 0,05$) KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, bodové hodnocení poranění kolene a výsledků osteoartrózy). U „všech skupin dávkování“ se průměrné celkové bodové hodnocení KOOS v prvním roce po léčbě zvýšilo z $57,0 \pm 15,2$ bodů na $73,4 \pm 17,3$ bodu na stupnici od 0 (nejhorší) do 100 (nejlepší) bodů a dále se mírně zvýšilo, přičemž po 18 měsících dosáhlo hodnoty $74,6 \pm 17,6$ bodu, po dvou letech $73,8 \pm 18,4$ bodu, po třech letech $77,0 \pm 17,8$ bodů, po čtyřech letech $77,1 \pm 18,6$ a při poslední kontrole po pěti letech $76,9 \pm 19,3$. Změny ve všech skupinách dávkování měly podobný rozsah a vzájemné (párové) analýzy mezi uvedenými třemi skupinami nezjistily mezi nimi žádné statisticky významné rozdíly.

Další bodová hodnocení, např. bodové hodnocení podle Mezinárodního výboru pro dokumentaci onemocnění kolenního kloubu (International Knee Documentation Committee, IKDC, subjektivní hodnocení kolene) a Lysholmovo bodové hodnocení, rovněž vykazovala u pacientů po 12, 24, 36, 48 a 60 měsících významné zlepšení ve srovnání s hodnotou před léčbou.

Výsledky vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) podle hodnoticího systému sledování náhrady chrupavčitou tkání magnetickou rezonancí (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue, MOCART) (0 bodů = nejhorší výsledek, 100 bodů = nejlepší výsledek) ukázaly zlepšení během prvních 60 měsíců z 59,8 bodu při druhé návštěvě (3 měsíce po léčbě) až na 75 bodů ve skupině pacientů léčených 3-7 sféroidy/cm² plochy defektu, z 64,5 bodu při druhé návštěvě až na 76,4 bodu ve skupině léčené 10-30 sféroidy/cm² plochy defektu a z 64,7 bodu při druhé návštěvě až na 73,6 bodu ve skupině léčené 40-70 sféroidy/cm² plochy defektu.

Dále proběhlo multicentrické, prospektivní, randomizované, kontrolované klinické hodnocení fáze III. Cílem této studie bylo porovnat účinnost a bezpečnost léčby defektů chrupavky (od 1 do méně než 4 cm²) femorálního kondylu kolenního kloubu přípravkem Spherex a léčbu mikrofrakturami po dobu 5 let. Pivotní data o účinnosti vycházela z průběžné analýzy provedené 12 měsíců po léčbě. Další statistická vyhodnocení byla provedena 24, 36, 48 a 60 měsíců po léčbě.

Léčebné skupiny byly vyvážené z hlediska velikosti, demografie a původu onemocnění. Analyzovaná populace zahrnovala 102 pacientů (41 žen, 61 mužů) v průměrném věku 37 let (v rozmezí od 18 do 49 let) s průměrným indexem tělesné hmotnosti (BMI) 25,8. Velikosti defektů se pohybovaly od 0,5 do 4 cm². Nejčastějším stupněm podle ICRS byl stupeň IV A, následovaný stupni III B a III A (v uvedeném pořadí 56, 22 a 10 pacientů). Žádný z pacientů nepodstoupil předchozí léčbu lézí pomocí mikrofraktur méně než rok před screeningem.

Hodnocení „celkového KOOS“ u populace podle původního léčebného záměru prokázalo, že oproti výchozím hodnotám (den před artroskopií) vedly obě léčby ke statisticky významnému zlepšení.

U pacientů léčených přípravkem Spherex se průměrná celková hodnota KOOS (na stupnici 0-100 bodů ± SD) při návštěvě uskutečněné 24 měsíců po léčbě zvýšila z výchozí hodnoty 56,6 ± 15,4 bodu na 81,5 ± 17,3 bodu. U pacientů léčených mikrofrakturami se průměrná celková hodnota KOOS zvýšila z 51,7 ± 16,5 bodu na 72,6 ± 19,5 po 24 měsících (hodnota $p < 0,0001$ u obou léčebných skupin). S ohledem na analýzu mezi skupinami prošla léčba přípravkem Spherex testem non-inferiority ve srovnání s mikrofrakturami (Δ 6,1 s dolní hranicí CI v hodnotě -0,4 při hodnocení za 24 měsíců).

Výsledky zaznamenané v pozdějších časových bodech odpovídaly těmto zjištěním. Po 60 měsících následného sledování byla celková hodnota KOOS po léčbě přípravkem Spherex 84,5 ± 16,1 bodu oproti 75,4 ± 19,6 bodu po léčbě mikrofrakturami. Celkové skóre MOCART 3, 12, 18, 24 až 60 měsíců po léčbě se významně nelišilo mezi oběma léčebnými skupinami.

Dílní bodová hodnocení podle výboru IKDC a výsledky z formuláře hodnocení současného zdravotního stavu (Current Health Assessment Form) podle výboru IKDC a modifikovaného Lysholmova bodového hodnocení rovněž odhalily celkové zlepšení oproti výchozím hodnotám v obou léčebných skupinách s číselně nepatrně lepšími výsledky ve skupině léčené přípravkem Spherex, nicméně bez statistické významnosti.

Pediatrická populace

Spherex byl hodnocen v neintervenci, otevřené, multicentrické sledovací studii u 60 dospívajících pacientů s uzavřenou epifyzární růstovou ploténkou ve věku 15 až < 18 let s ohniskovými defekty chrupavky (stupně III nebo IV podle ICRS) v kolenu s velikostí defektu 0,75-12,00 cm². Průměrný věk pacientů byl 16,5 roku (rozmezí 15 až 17 let) a průměrná hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI) 23,9. Průměrná (SD) délka následného sledování, definovaného jako interval mezi datem provedení implantace a datem návštěvy v rámci následného sledování zaznamenaným lékařem, byla 48,4 (19,5) měsíce. Průměrná (SD) celková hodnota skóre KOOS po následném sledování byla u pediatrické populace 75,5 (18,2). Výsledky vyšetření MRI dle hodnoticího systému MOCART (0 bodů = nejhorší výsledek, 100 bodů = nejlepší výsledek) po následném sledování dosáhly průměrné hodnoty (SD) 74,9 (18,5) a pohybovaly se od minimální hodnoty 30 do maximální hodnoty 100.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhledem k povaze a předpokládanému klinickému použití přípravku Spherox se neuplatňují konvenční studie farmakokinetiky, absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ex vivo produkované sféroidy byly implantovány u myši (subkutánní implantace explantátů chrupavky s lidskými sféroidy) nebo u miniprasat (autologní sféroidy implantované do defektů chrupavky). Nebyly zaznamenány žádné známky zánětu, synovitidy, infekcí, rejekce, hypertrofie nebo imunotoxicity, tumorogenity nebo biodistribuce.

Hodnocení biologické distribuce a tumorogenicity v souladu se správnou laboratorní praxí u NSG myši nevykazovalo žádné známky biologické distribuce a/nebo migrace z implantovaných lidských sféroidů. Nebylo zjištěno žádné podezření na potenciální tumorogenezi nebo zvýšenou prevalenci nádorů v důsledku implantovaných sféroidů. Ve studii u ovcí rovněž nebyla po injekci sféroidů do kolenního kloubu pozorována žádná biologická distribuce.

To nasvědčuje tomu, že při použití sféroidů u člověka nehrozí žádná rizika.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

72 hodin

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě od 1 °C do 10 °C.

Chraňte před mrazem.

Nevystavujte záření.

Neotevírejte vnější obal před použitím, aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Sféroidy jsou k dispozici v aplikátoru nebo předplněné injekční stříkačce jakožto primárním obalu.

Aplikátor (délka stopky 150 mm (co.fix 150)) je balen ve sterilní tubě, která je vložena do dalšího váčku. Tuba může obsahovat maximálně dva aplikátory co.fix 150. Katétr aplikátoru je vyroben z termoplastického polyurethanu, těsnicí vložka na jedné straně je vyrobena z akrylonitril-butadienstyrenu a zátky na druhé straně ze silikonu. Aplikátor je dodáván s aplikačním zařízením (sterilní injekční stříkačkou).

Předplněná injekční stříkačka se skládá z luerového zámku, těsnicího kroužku a krycího víčka. Je balena ve sterilní tubě se šroubovacím víčkem a navíc je vložena do dalšího váčku. Všechny části předplněné injekční stříkačky jsou vyrobeny z polypropylenu a těsnicí kroužek z isoprenu. Silikonový olej slouží jako lubrikant. Předplněná injekční stříkačka je dodávána s aplikačním zařízením (vnitřní kanylou nebo filtrační stopkou).

Velikosti balení

Počet dodaných primárních balení závisí na druhu primárního obalu a počtu sféroidů nezbytných vzhledem k velikosti konkrétního defektu (10-70 sféroidů/cm²).

Jeden aplikátor má maximální kapacitu 60 sféroidů v objemu až 200 mikrolitrů izotonického roztoku chloridu sodného.

Jedna předplněná injekční stříkačka má maximální kapacitu 100 sféroidů v objemu až 1 000 mikrolitrů izotonického roztoku chloridu sodného.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním:

Pokud je primární nebo sekundární obal poškozen, a je tudíž nesterilní, přípravek Spherox se nesmí aplikovat.

Zbývající sféroidy nesmí být uskladněny pro pozdější aplikaci.

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl s přípravkem Spherox v kontaktu (pevný a tekutý odpad), je třeba v souladu s místními směrnicemi o nakládání s materiály humánního původu zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a stejným způsobem jej likvidovat.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 29. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
NĚMECKO

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
NĚMECKO

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
NĚMECKO

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
NĚMECKO

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Spherox na trh a jeho použitím v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušným vnitrostátním orgánem dohodnout na obsahu a formátu školicího programu a programu kontrolované distribuce, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Záměrem vzdělávacího programu je zajistit lékařům a dalším zdravotnickým pracovníkům školení o správném odběru, uchovávání tkání a krevních vzorků a zacházení s nimi a aplikaci přípravku Spherox.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Spherox uveden na trh, měli všichni lékaři a další zdravotničtí pracovníci, u kterých se očekává, že budou přípravek Spherox používat, přístup k následujícím vzdělávacím materiálům:

- souhrn údajů o přípravku Spherox (SmPC),
 - školicí materiál pro lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky,
 - kontrolní seznam předepisujícího lékaře.
- **Školicí materiál pro lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky** bude obsahovat následující klíčové prvky:
 - informace o přípravku Spherox včetně schválené indikace uvedené v SmPC,
 - podrobný popis bioptického postupu a odběru krve, zahrnující upozornění na nutnost provedení testu na hepatitidu B, hepatitidu C, HIV a syfilis,
 - podrobný popis aplikace přípravku Spherox,
 - příprava pacienta na zákrok a následné sledování, včetně doporučení k rehabilitačnímu programu po provedení biopsie a implantace,
 - pokyny k tomu, jak jednat v případě nežádoucích příhod nebo reakcí, k nimž může dojít během biopsie a/nebo implantace či po jejich provedení,
 - nutnost oficiálního potvrzení o absolvování školení před (prvním) bioptickým postupem,
 - důležitost vyplnění kontrolního seznamu předepisujícího lékaře.
 - **Kontrolní seznam předepisujícího lékaře** bude obsahovat následující klíčové prvky:
 - ověření, že pacient, kterému je léčivý přípravek podáván, je tím správným pacientem, kterému je podáván příslušný léčivý přípravek ve schválené indikaci uvedené v SmPC,
 - pokyny týkající se způsobilosti pacienta, včetně nutnosti provedení screeningu a testů na hepatitidu B, hepatitidu C, HIV a syfilis,
 - potvrzení správné strany implantace,
 - zvláštní potvrzení, že pacient byl informován o přínosech a rizicích léčivého přípravku a souvisejících procedurách a porozuměl jim,
 - pokyny k tomu, jak jednat v případě nežádoucích příhod nebo reakcí, k nimž může dojít během biopsie a/nebo implantace či po jejich provedení.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Spherox uveden na trh, byl zaveden systém zaměřený na kontrolu přístupu k přípravku nad rámec rutinních opatření. Před předepsáním a podáním přípravku je nutné splnit následující požadavky:

- zvláštní testy pacienta, aby bylo zajištěno dodržení přísně definovaných klinických kritérií,
- pacient má písemně potvrdit, že obdržel informace o přípravku a porozuměl jim,
- přípravek bude vydán pouze kvalifikovaným lékařům specializujícím se v daném oboru, kteří podstoupili školení k provádění postupu ACI s přípravkem Spherox, a je tedy vyhrazen pouze pro příslušně specializovaná zdravotnická zařízení,
- opatření k zajištění dohledatelnosti přípravku a potvrzení, že budou zaznamenány údaje o pacientovi a přípravku, a to v každém kroku.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Váček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spherox 10-70 sféroidů/cm² implantační suspenze
sféroidy lidských autologních chondrocytů v matečném médiu

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje specifický počet sféroidů lidských autologních chondrocytů v matečném médiu v závislosti na velikosti defektu (10-70 sféroidů/cm²).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Implantační suspenze.

V případě, kdy je primárním obalem aplikační systém co.fix 150 mm:

{Jeden nebo dva} aplikační systém {y} co.fix 150 mm obsahující {počet sféroidů} sféroidů ve sterilní tubě

V případě, kdy je primárním obalem stříkačka:

Jedna stříkačka obsahující {počet sféroidů} sféroidů ve sterilní tubě

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intraartikulární podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP {DD. měsíc RRRR} v {hodin} SEČ

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě od 1 °C do 10 °C, chraňte před mrazem, nevystavujte záření, neotevírejte vnější obal před použitím, aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento přípravek obsahuje lidské buňky. Nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními směrnici o nakládání s odpadem u materiálu humánního původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

V případě, kdy je primárním obalem aplikační systém co.fix 150 mm:

EU/1/17/1181/001

V případě, kdy je primárním obalem stříkačka:

EU/1/17/1181/002

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jméno pacienta, identifikační číslo pacienta: {jméno pacienta}, {identifikační číslo pacienta}
Lot {číslo šarže}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA SEKUNDÁRNÍM OBALU

TUBA PRO APLIKAČNÍ SYSTÉM CO.FIX 150 MM NEBO STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Spherox 10-70 sféroidů/cm² implantační suspenze

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intraartikulární podání

3. POUŽITELNOST

EXP {DD. měsíc RRRR} v {hodin} SEČ

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

{Identifikační číslo pacienta (včetně čísla šarže)}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

*V případě, kdy je primárním obalem aplikační systém co.fix 150 mm:
{Jeden nebo dva} aplikační systém {y} co.fix 150 mm ve sterilní tubě*

*V případě, kdy je primárním obalem stříkačka:
Jedna stříkačka ve sterilní tubě*

6. JINÉ

Pouze autologní použití.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

APLIKAČNÍ SYSTÉM CO.FIX 150 MM NEBO STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Aplikační systém co.fix 150 mm:

Spherox 10-70 sféroidů/cm² implantační suspenze

Stříkačka:

Spherox 10-70 sféroidů/cm² implantační suspenze

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intraartikulární podání

3. POUŽITELNOST

Aplikační systém co.fix 150 mm:

EXP {DD. měsíc RRRR} v {hodin} SEČ

Stříkačka:

EXP {DD. měsíc RRRR} v {hodin} SEČ

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

{číslo šarže}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

{počet sféroidů} sf

6. JINÉ

Pouze autologní použití.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Spherox 10-70 sféroidů/cm² implantační suspenze sféroidy lidských autologních chondrocytů v matečném médiu

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo fyzioterapeutovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Spherox a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Spherox podán
3. Jak se přípravek Spherox používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Spherox uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Spherox a k čemu se používá

Přípravek Spherox je lék používaný k **nápravě poškození chrupavky v koleně** u dospělých a dospívajících, u kterých skončil růst kostí v kloubu. Chrupavka je tvrdá hladká vrstva uvnitř kloubu, pokrývající konce kostí. Tato vrstva chrání kosti a umožňuje kloubům snadný pohyb. Přípravek Spherox se používá u dospělých nebo dospívajících, kterým již kosti nerostou v případě, že u nich došlo k poškození chrupavky v kolenním kloubu, například po akutním zranění, jako je pád, nebo po dlouhodobém opotřebením způsobeném nesprávným váhovým zatížením kloubu. Přípravek Spherox se používá k léčbě poškození až do velikosti 10 cm².

Přípravek Spherox obsahuje takzvané sféroidy. Sféroid vypadá jako drobná perlička tvořená buňkami a materiálem chrupavky, které pochází z Vašeho vlastního těla. Pro vytvoření sféroidů se během malé operace odebere nepatrný vzorek chrupavky z jednoho z Vašich kloubů, který poté roste v laboratoři a slouží k výrobě léčivého přípravku. Sféroidy se operativně implantují do poškozené oblasti chrupavky a přilnou k poškozené části. Očekává se, že v průběhu času tyto sféroidy napraví poškození vytvořením zdravé a funkční chrupavky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Spherox podán

Nepoužívejte přípravek Spherox,

- jestliže není ukončen růst kostí v kolenním kloubu,
- jestliže trpíte pokročilým kloubním a kostním zánětem s poškozením postiženého kloubu (osteoartróza),
- jestliže jste nakažen(a) virem HIV (virem, který způsobuje AIDS), virem hepatitidy B nebo virem hepatitidy C.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Spherox se poraďte se svým lékařem, jestliže trpíte jakýmkoliv jinými onemocněními kloubů nebo nadváhou, protože to může vést ke snížení úspěšnosti zákroku.

Přípravek Spherox má být pokud možno implantován do jinak zdravého kloubu. Jiná onemocnění kloubů mají být napravena před implantací přípravku Spherox nebo v době jeho implantace.

Po provedení léčebného zákroku může dojít ke krvácení do kolenního kloubu, případně do jeho okolí, a to především tehdy, pokud máte zvýšený sklon ke krvácení nebo pokud nebylo možné krvácení během zákroku zcela zastavit. Lékař si předem ověří, zda můžete být po léčebném zákroku vystaven(a) riziku krvácení. V takovém případě dostanete lék, který snižuje riziko krvácení po léčebném zákroku.

Rehabilitační program

Po implantaci postupujte důsledně podle rehabilitačního programu. **Fyzickou aktivitu obnovte pouze na základě doporučení** Vašeho lékaře. Příliš časně obnovení aktivní činnosti může snížit přínos a trvalost přípravku Spherox.

Další případy, kdy není možné přípravek Spherox dodat

Dokonce i tehdy, kdy byl vzorek chrupavky již odebrán, se může stát, že Vás není možné přípravkem Spherox léčit. To může nastat v případě, kdy odebraný vzorek není dostatečně kvalitní k výrobě přípravku. Váš lékař pro Vás možná bude muset zvolit alternativní léčbu.

Děti a dospívající

Přípravek Spherox se **nemá používat** u dětí nebo dospívajících, u kterých ještě neskončil růst kostí v kolenním kloubu.

Další léčivé přípravky a přípravek Spherox

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Přípravek Spherox se **nedoporučuje** u těhotných nebo kojících žen, protože se aplikuje během operace. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Chirurgický zákrok, v jehož průběhu se lék implantuje, bude mít výrazný vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Řízení vozidel a obsluha strojů mohou být během období rehabilitace omezeny. Důsledně dodržujte pokyny svého lékaře nebo fyzioterapeuta.

3. Jak se přípravek Spherox používá

Přípravek Spherox může být implantován pouze odborným lékařem ve zdravotnickém zařízení a musí být použit pouze u pacienta, pro nějž byl připraven.

Léčba přípravkem Spherox probíhá ve dvou krocích:

První návštěva:

Hodnocení poškození chrupavky, odběr vzorku a odběr krve

Při první návštěvě lékař během průzkumné operace vyšetří poškození kolenní chrupavky. Průzkumná operace se obvykle provádí jako tzv. operace klíčovou dírkou prostřednictvím velmi malých řezů s použitím speciálního nástroje pro pohled dovnitř kolenního kloubu (artroskopie).

Pokud je pro Vás přípravek Spherox vhodný, lékař odebere malý **vzorek chrupavky z Vašeho kloubu**. S největší pravděpodobností půjde o tentýž kolenní kloub, který Vám má být ošetřen.

V laboratoři jsou buňky Vaší chrupavky z tohoto vzorku extrahovány (vyjmuty) a poté pěstovány, aby vznikly sféroidy, které tvoří přípravek Spherox. Tento proces trvá přibližně 6 až 8 týdnů.

Druhá návštěva:

Implantace přípravku Spherox

Přípravek Spherox se během druhé operace implantuje do poškozené oblasti chrupavky v koleně. To může být rovněž provedeno prostřednictvím operace klíčovou dírkou.

Rehabilitace

Aby se Vám kolenní kloub dobře zotavil, budete muset podstoupit individuální rehabilitační program, který může trvat až jeden rok. Poradí Vám Váš lékař nebo fyzioterapeut.

Velmi důležité: Důsledně dodržujte doporučení svého lékaře a fyzioterapeuta. Pokud nebudete **dodržovat svůj rehabilitační program**, může se riziko selhání léčby zvýšit.

Při ohýbání a zatěžování léčeného kloubu buďte velmi opatrní. Během rehabilitačního období se míra zatížení kloubu postupně zvyšuje. Jak rychle k tomu dojde, závisí například na Vaší tělesné hmotnosti a rozsahu poškození chrupavky. V závislosti na stavu léčeného kolenního kloubu může být nutné, abyste nosil(a) ortézu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby přípravkem Spherox, zeptejte se svého lékaře nebo fyzioterapeuta.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky, které se objevují po implantaci přípravku Spherox, ve většině případů souvisí s operací. Tyto zaznamenané nežádoucí účinky, způsobené buď lékem nebo operací, nebyly ve většině případů závažné.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto závažných nežádoucích účinků, okamžitě vyhledejte lékaře:

- hypersenzitivita (alergie) (může se vyskytnout jeden nebo více z následujících příznaků: zarudnutí kůže, otok v léčené oblasti, nízký krevní tlak, potíže s dýcháním, otok jazyka nebo hrdla, slabý a rychlý puls, nevolnost, zvracení, průjem, závrať, mdloby, horečka),
- krevní sraženina v žíle (může se vyskytnout jeden nebo více z následujících příznaků: otok dolní končetiny, bolest, zvýšený pocit tepla v dolní končetině).

Další nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- hromadění tekutiny v koleně
- bolest v koleně
- otok kolena
- hromadění nadbytečné tekutiny v kostní dřeni
- bolest

Méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- zvětšení velikosti buněk chrupavky, změkčení chrupavky. *Můžete mít příznaky, například otok nebo bolest tkáně kolem kolena.*
- praskavé zvuky v koleně
- kloubní blokáda v koleně
- porucha chůze
- tkáňová bulka, která se může vyskytnout v koleně, zlomek chrupavky nebo kosti volně se pohybující v prostoru kolenního kloubu. *Můžete pozorovat příznaky, například nebolestivý výrazný otok léčeného kolena, náhlou bolest nebo problémy s pohybem v léčeném koleni.*
- buňky chrupavky v přípravku Spherox nerostou a nepřežijí
- jakékoli poškození kolenní chrupavky
- porucha vazů
- zánět šlachy
- svalová slabost
- bolest v přední části kolena nebo česky
- otok léčené dolní končetiny v důsledku zablokovaného toku tkáňového moku lymfatickými cévami
- bolest v jizvě
- blokáda krevní cévy v plicích
- zánět vnitřní vrstvy kloubního pouzdra

Vzácné: mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- porucha tvorby kosti, odumření kostní tkáně, tvorba kosti mimo kostru. *Můžete mít příznaky, například otok nebo bolest tkáně kolem kolena.*
- infekce v místě implantace
- zánět kolenního kloubu způsobený bakteriemi nebo plísněmi
- částečné nebo úplné odloučení tkáně pod kostí a okolní chrupavkou
- zánět kostní dřeni způsobený bakteriemi nebo plísněmi
- zánět kůže a/nebo měkké tkáně způsobený bakteriemi nebo plísněmi
- bolest pod česku způsobená zánětem měkké tkáně
- zánět žil v kombinaci s tvorbou krevní sraženiny v blízkosti povrchu kůže (příznaky: například zarudnutí a/nebo teplota kůže podél žíly, citlivost, bolest)
- komplikace hojení v oblasti léčebného zákroku
- znovuotevření uzavřené rány
- tvorba modřin

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- nepříjemný pocit

Není známo: četnost nelze určit

- nadměrná tvorba jizevnaté tkáně v kolenním kloubu a/nebo v okolí měkkých tkání
- infekce plic

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo fyzioterapeutovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Spherox uchovávat

Tento přípravek budou pečlivě uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici, kde Vám bude přípravek podán. Pokyny pro uchovávání přípravku, kterými se budou zdravotníci řídit, jsou následující:

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Uchovávejte a převázejte v chladu (1 °C-10 °C).
Chraňte před mrazem. Nevystavujte záření.
Neotevírejte vnější obal před použitím, aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Spherox obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Spherox jsou sféroidy, které jsou tvořeny buňkami a materiálem chrupavky, které pochází z Vašeho vlastního těla.
Přípravek Spherox obsahuje 10-70 sféroidů na cm² plochy poškození chrupavky.
- Další složkou je chlorid sodný, který se používá jako transportní roztok.

Jak přípravek Spherox vypadá a co obsahuje toto balení

Implantační suspenze.

Přípravek Spherox obsahuje takzvané sféroidy, které se skládají z živých buněk chrupavky s nebuněčnou částí pro nápravu poškození chrupavky. Sféroidy vypadají jako drobné bílé až nažloutlé perličky. Přeppravují se v čirém bezbarvém roztoku. Přípravek Spherox je lékaři dodán v nádobě připravené k aplikaci. Nádobou může být stříkačka nebo speciální aplikační systém zvaný co.fix, což je katétr (úzká trubička) s délkou stopky 150 mm.

Aplikátor co.fix 150 je balen ve sterilní tubě, která je vložena do dalšího vaku.

Předplněná injekční stříkačka je balena ve sterilní tubě, která je vložena do dalšího vaku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Německo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.