

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uudet turvallisuutta koskevat tiedot. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan mahdollisista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spherox 10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>, implantaattisuspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 2.1 Yleiskuvaus

Implantaatioon tarkoitetut ihmisen autologisista rustosoluista ja soluväliaineesta koostuvat solupallot suspensiona isotonisessa natriumkloridiliuoksessa.

### 2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Solupallot ovat ihmisen autologisten *ex vivo* -viljeltyjen rustosolujen ja niiden tuottaman soluväliaineen muodostamia pallomaisia aggregaatteja.

Jokainen esitäytetty ruisku tai asetin sisältää tietyn määrän solupalloja hoidettavan vaurioalueen koon mukaan (10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Implantaattisuspensio.

Autologisten rustosolujen ja soluväliaineen muodostamia valkoisia tai kellertäviä solupalloja kirkkaassa värittömässä liuoksessa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten oireita aiheuttavien reisiluun nivelnastan ja polvilumpion rustovaurioiden korjaus (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS:n] luokituksen mukaan aste III tai IV), kun vaurion koko on enintään 10 cm<sup>2</sup>.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Spherox on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. Sitä saa antaa ortopedian erikoislääkäri sairaalassa tai vastaavassa laitoksessa.

#### Annostus

Yhden neliösenttimetrin suuruiselle vaurioalueelle applikoidaan 10–70 solupalloa.

#### *Pediatriset potilaat*

Spheroxin turvallisuutta ja tehoa 15–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Spheroxin turvallisuutta ja tehoa alle 15-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Iäkkäät potilaat*

Spheroxin turvallisuutta ja tehoa yli 50-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Nivelen sisään.

Spheroxia annetaan potilaille nivelensisäisenä implantaationa.

Implantaatio on tehtävä kirurgisena toimenpiteenä (ensisijaisesti nivelen tähytysleikkaus tai mini-invasiivinen avausleikkaus). Vaurioalueen puhdistusleikkaus on tarpeen. Rustonalaista luuta ei saa vaurioittaa. Solupallot toimitetaan esitäytetyssä ruiskussa tai asettimessa (varren pituus 150 mm (co.fix 150)). Solupallot on applikoitava tasaisesti vaurioituneelle pinnalle ja tarvittaessa levitettävä koko vaurioalueelle kirurgisilla instrumenteilla. Solupallot kiinnittyvät vaurioituneelle pinnalle 20 minuutissa. Sen jälkeen leikkaushaava voidaan sulkea, eikä käsiteltyä aluetta tarvitse peittää erikseen (esimerkiksi luukalvokielekkellä; soluväliaineella) eikä solupalloja tarvitse kiinnittää fibriiniliimalla. Sekä yksittäiset että vierekkäiset (yhdistetty alue) vauriot voidaan hoitaa, kun niiden koko on enintään 10 cm<sup>2</sup>.

Spheroxilla hoidettujen potilaiden on osallistuttava erikoiskuntoutusohjelmaan (ks. kohta 4.4). Kuntoutus voi kestää jopa vuoden sen mukaan, mitä lääkäri suosittelee.

Katso tiedot Spheroxin valmistelusta ja käsittelystä kohdasta 6.6.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

- Potilaat, joiden kasvulevy ei ole sulkeutunut täysin hoidettavassa nivelessä.
- Primaarinen (yleistynyt) nivelrikko.
- Edennyt nivelrikko hoidettavassa nivelessä (enemmän kuin Kellgrenin ja Lawrencen aste II).
- Hepatiitti B (HBV)-, hepatiitti C (HCV)- tai HIV I/II -infektio.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Yleistä

Spherox on autologinen lääkevalmiste. Sitä saa antaa vain luovuttajalle, ei siis kenellekään toiselle potilaalle.

Ennen käyttöä on varmistettava, että potilaan nimi vastaa toimitusasiakirjoihin ja valmisteen etikettiin merkityn potilaan/luovuttajan nimeä. Lisäksi on tarkistettava, että ulkopakkauksessa on oikea tilausnumero (eränumero).

Jos ulko- tai sisäpakkauksessa on vahingoittunut ja siksi epästeriili, Spheroxia ei saa käyttää.

Spheroxin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on rustovaurioita polvinivelen ulkopuolella. Spheroxin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on rustovaurioita reisiluun nastan ja polvilumpion ulkopuolella. Tietoja ei ole saatavilla.

##### Käyttöä koskevat varotoimet

Jos potilaalla on paikallisia tulehduksia tai akuutteja tai hiljattain hoidettuja luiden tai nivelten infektioita, hoitoa on lykättävä siihen saakka, kunnes infektio on todistettavasti parantunut.

Spheroxin päätutkimuksista suljettiin pois ne potilaat, joilla oli merkkejä kroonisista tulehduksellisista sairauksista.

Muut samanaikaiset nivelongelmat, kuten varhainen nivelrikko, rustonalaisten luuvaurioiden, nivelten instabiliteetti, nivelsiteiden tai -kierukan vammat, painon epätasainen jakautuminen nivelessä, sisään- tai uloskääntyneisyydestä johtuva virheasento, polvilumpion virheasento tai epästabiilius sekä hoidettavan nivelten metaboliset, tulehdukselliset, immunologiset tai neoplastiset sairaudet ovat mahdollisia komplisoivia tekijöitä. Hoitamaton luuturvotus, joka liittyy hoidettavaan rustovaurioon, voi vaikuttaa haitallisesti toimenpiteen onnistumiseen. Jos mahdollista, samanaikaiset nivelongelmat on hoidettava ennen Spherox-implantaatiota tai viimeistään sen aikana.

Kun tehdään päätöstä vastakkaisten vaurioiden (ICRS:n astetta II suuremmat ”kissing lesions” - leesiot) hoitamisesta, on otettava huomioon nivelessä olevien vaurioiden limittäisyys ja sijainti.

Leikkauksen jälkeinen veripolvi kehittyy pääasiassa potilaille, joilla on alttius verenvuotoon tai joiden verenvuodon kirurginen hallinta on ollut puutteellista. Potilaan hemostaasin toiminta on tarkastettava ennen leikkausta. Tromboosiprofylaksia on annettava paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Spheroxia ei suositella käytettävän liikalihavuudesta kärsivillä potilailla.

### Kuntoutus

Implantaation jälkeen potilaan on noudatettava asianmukaista kuntoutusohjelmaa. Fyysisen aktiivisuuden saa aloittaa lääkärin suosituksen mukaan. Liian varhainen ja liian raju aktiivisuus voi vaarantaa kudossiirron tehon ja lyhentää Spheroxin kliinisen hyödyn kestoa.

Siksi on varmistettava, että potilas noudattaa asianmukaista kuntoutusohjelmaa implantaation jälkeen (tämä koskee etenkin mielenterveyshäiriöistä tai riippuvuuksista kärsiviä potilaita).

### Tilanteet, jolloin Spheroxia ei voida toimittaa

Jos solupallojen valmistaminen ei ole onnistunut tai jos erän vapauttamista koskevat kriteerit eivät täyty esimerkiksi biopsian riittämättömän laadun vuoksi, lääkevalmistetta ei voida toimittaa. Tästä ilmoitetaan lääkärille viipymättä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Paikallisesti käytettävillä antibiooteilla tai desinfiointiaineilla voi olla mahdollisia nivelrustoon kohdistuvia myrkyllisiä vaikutuksia, eikä Spherox saisi joutua kosketuksiin näiden aineiden kanssa. Spheroxin päätutkimuksista suljettiin pois ne potilaat, joita hoidettiin kortikosteroidilääkkeillä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus ja imetys

Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja raskaana olevista naisista, jotka olisivat altistuneet autologisille rustosoluille tai niistä peräisin oleville solupalloille.

Koska Spheroxia käytetään nivelten rustovaurioiden korjaamisen ja koska se tämän takia implantoidaan kirurgisessa toimenpiteessä, sen käyttöä ei suositella raskaana oleville tai imettäville naisille.

### Hedelmällisyys

Tietoja Spherox-hoidon mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kirurgisella toimenpiteellä on suuri vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lisäksi kuntoutusjakson aikana ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat heikentyä liikkumisrajoitusten takia. Siksi potilaiden on keskusteltava asiasta hoitavan lääkärin kanssa ja ehdottomasti noudatettava tämän antamia ohjeita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Saatavilla on tietoja haittavaikutuksista, joita ilmeni 127:llä kliinisiin päätutkimuksiin osallistuneella potilaalla. Spherox-hoidon aikana saattaa ilmaantua kirurgiseen toimenpiteeseen (implantaatioon) liittyviä tai Spheroxiin liittyviä haittavaikutuksia.

### Taulukko haittavaikutuksista

Spherox-valmisteeseen liittyvien haittavaikutusten yleisyys esitetään taulukossa 1 elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 1: Spherox-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset**

<b>Elinluokka (SOC)</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Melko harvinainen	Yliherkkyys
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Hyvin yleinen	Niveleffuusio, nivelpipu, nivelturvotus
	Yleinen	Luuydinödeema äänet nivelestä, nivellukko, synoviaalikysta
	Melko harvinainen	Rustonpehmentymä, osteokondroosi, osteonekroosi, ekstrasketaalinen ossifikaatio
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Yleinen	Kipu, askeltamishäiriöt
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	Melko harvinainen	Hypertrofia, siirteen delaminaatio

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Siirteen delaminaatio*

Siirteen delaminaatio tarkoittaa muodostuneen kudoksen osittaista tai täydellistä irtoamista rustonalaisesta luusta ja ympäröivästä rustosta. Täydellinen siirteen delaminaatio on vakava komplikaatio, johon voi liittyä myös kipua. Riskitekijöitä ovat erityisesti muiden samanaikaisten sairauksien, esimerkiksi nivelten epästabiiliuden, hoitamattomuus tai kuntoutusohjelman keskeyttäminen.

#### *Siirteen hypertrofia*

Spherox-hoidon aikana voi esiintyä siirteen hypertrofiaa, joka aiheuttaa oireita ja kipua.

## Kirurgiseen toimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset:

Seuraavia kirurgiseen toimenpiteeseen liitettyjä haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisten tutkimusten aikana ja/tai spontaaneista lähteistä:

- SOC Verisuonisto: lymfedeema (yleinen), laskimontukkotulehdus (yleinen), syvä laskimotukos (melko harvinainen), mustelmat (melko harvinainen)
- SOC Iho ja ihonalainen kudus: arven kipu (yleinen)
- SOC Luusto, lihakset ja sidekudos: niveleffuusio (hyvin yleinen), nivelkipu (hyvin yleinen), nivelturvotus (hyvin yleinen), jännetulehdus (yleinen), lihasheikkous (yleinen), patellofemoraalinen kipuoireyhtymä (yleinen), osteonekroosi (melko harvinainen)
- SOC Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: kipu (yleinen), askeltamishäiriöt (yleinen), epämukava olo (melko harvinainen)
- SOC Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot: nivelsiteen venähdys (yleinen), ompeleisiin liittyvä komplikaatio (melko harvinainen), haavan avautuminen (melko harvinainen)

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Tapauksissa, joissa suositeltu annos ylitettiin selvästi (jopa 170 solupalloa/cm<sup>2</sup> tutkijan aloittamassa kokeessa, jonka seuranta-aika oli 12 kuukautta), ei havaittu kielteisiä vaikutuksia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: M09AX02

#### Vaikutusmekanismi

Autologisten rustosolujen implantaatio perustuu siihen, että potilaalta eristetään omia rustosoluja terveestä rustosta, viljellään niitä *in vitro* ja implantoidaan ne lopuksi rustovaurioon. Spherox viljellään ja implantoidaan kolmiulotteisina solupalloina.

#### Kliininen teho

Spheroxia on ollut saatavana vuodesta 2004 tietyille potilaalle nimettynä sellaisten rustovaurioiden hoitoon, joiden luokitus on Outerbridgen aste 3 tai 4 tai ICRS:n aste III tai IV (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Pääasiassa sillä on hoidettu potilaita, joilla on rustovaurioita polvessa.

Spheroxia on tutkittu prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloimattomassa avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Siihen osallistui 75 potilasta, joilla oli fokaalisia rustovaurioita (ICRS:n aste III tai IV) polvessa, ja vaurion koko oli 4-10 cm<sup>2</sup>. Kahdenkymmenenviiden potilaan rustovauriota hoidettiin 10–30 solupallolla vaurion yhtä cm<sup>2</sup>:ä kohti, 25 :lle annettiin 40–70 solupalloa/cm<sup>2</sup> ja 25:lle 3–7 solupalloa/cm<sup>2</sup>. Hoitoaieryhmä (ITT; Intent-to-treat) koostui 73 potilaasta. Potilaiden keski-ikä oli 34 vuotta (vaihteluväli 19–48 vuotta), ja kehon painoindeksi oli keskimäärin 25,2. Kaikissa kolmessa annosryhmässä havaittiin selvä parannus ( $\alpha < 0,05$ ) polvivammojen ja nivelrikon hoitotuloksia koskevalla KOOS-asteikolla 12, 24, 36, 48 ja 60 kuukauden jälkeen verrattuna ennen hoitoa vallinneeseen tilanteeseen. Kaikissa annosryhmissä keskimääräiset

KOOS-kokonaispisteet nousivat ensimmäisen hoidon jälkeisen vuoden aikana 57,0:sta  $\pm$  15,2 73,4:ään  $\pm$  17,3 asteikolla 0 (huonoin) – 100 (paras), ja nousivat tämän jälkeen edelleen lievästi. 18 kuukauden kuluttua pisteet olivat  $74,6 \pm 17,6$ , kahden vuoden kuluttua  $73,8 \pm 18,4$ , kolmen vuoden kuluttua  $77,0 \pm 17,8$ , neljän vuoden kuluttua  $77,1 \pm 18,6$  ja viimeisenä seuranta-ajankohtana viiden vuoden kuluttua  $76,9 \pm 19,3$ . Kussakin annosryhmässä havaitut muutokset olivat samaa suuruusluokkaa, ja kolmessa ryhmienvälisessä (parittaisessa) analyysissä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä. Myös muissa potilasasteikoissa, kuten polven subjektiivista arviointia koskevassa IKDC:ssä (International Knee Documentation Committee) ja Lysholm-asteikossa, todettiin selvä parannus 12, 24, 36, 48 ja 60 kuukauden kuluttua verrattuna ennen hoitoa annettuihin pisteisiin. Magneettikuvaustuloksissa, jotka pisteytettiin MOCART-pisteytysjärjestelmän mukaan (0 = huonoin tulos; 100 = paras tulos), havaittiin parannusta ensimmäisten 60 kuukauden kuluttua siten, että pisteet käynnillä 2 (kolmen kuukauden kuluttua hoidosta) olivat 59,8–75,0 siinä potilasryhmässä, jolle oli annettu 3–7 solupalloa vaurion yhtä cm<sup>2</sup>:ä kohti. Siinä annosryhmässä, jolle oli annettu 10–30 solupalloa vaurion yhtä cm<sup>2</sup>:ä kohti, pisteet käynnillä 2 olivat 64,5–76,4, ja siinä ryhmässä, jolle oli annettu 40–70 sferoidia vaurion yhtä cm<sup>2</sup>:ä kohti, pisteet käynnillä 2 olivat 64,7–73,6.

Lisäksi on meneillään vaiheen III prospektiivinen satunnaistettu kontrolloitu kliininen monikeskustutkimus. Tutkimuksen tavoitteena on verrata Spherox-hoidon ja mikromurtumamenetelmällä annetun hoidon tehoa ja turvallisuutta polvinivelen reisiluun nastan alueella olevissa rustovaurioissa (joiden koko on vähintään yksi neliösenttimetri, mutta vähemmän kuin neljä neliösenttimetriä) viiden vuoden ajan. Pääasialliset tehoa koskevat tiedot perustuivat välianalyysiin, joka tehtiin 12 kuukauden kuluttua hoidosta. Tilastolliset lisäarviointit tehtiin 24 ja 36 kuukauden kuluttua hoidosta.

Hoitoryhmät olivat tasapainossa koon, demografian ja sairauden taustatietojen suhteen.

Analyysipopulaatioissa oli 102 potilasta (41 naista ja 61 miestä), joiden ikä oli keskimäärin 37 vuotta (vaihteluväli 18–49 vuotta) ja painoindeksi keskimäärin 25,8. Rustovaurion koko vaihteli välillä 0,5–4 cm<sup>2</sup>. ICRS-asteet olivat enimmäkseen IV A. Seuraavilla sijoilla olivat IIIB ja IIIA (56, 23 ja 10 potilasta kussakin luokassa). Kenenkään potilaan leesiota ei ollut hoidettumikromurtumamenetelmällä alle vuoden sisällä ennen seurantavaihetta.

Myös KOOS-kokonaispisteet arvioitiin ITT-ryhmässä, ja tulos osoitti, että molemmat hoidot aiheuttivat tilastollisesti merkitsevän parannuksen lähtötilanteeseen nähden (päivää ennen niveltähystystä). Spheroxilla hoidettujen potilaiden KOOS-kokonaispisteet (asteikolla 0–100  $\pm$  SD) paranivat keskimäärin siten, että kun ne olivat lähtötilanteessa  $56,6 \pm 15,4$ , seurantakäynnillä 12 kuukauden kuluttua hoidosta ne olivat  $78,7 \pm 18,6$ , 24 kuukauden kuluttua ne olivat parantuneet arvoihin  $81,5 \pm 17,3$  ja 36 kuukauden kuluttua arvoihin  $83,2 \pm 14,9$  ja 48 kuukauden kuluttua arvoihin  $84,4 \pm 15,8$ . Mikromurtumamenetelmällä hoidetuilla potilailla KOOS-kokonaispisteet nousivat keskimäärin lähtötilanteen pisteistä  $51,7 \pm 16,5$  arvoihin  $68,1 \pm 18,6$  12 kuukauden kuluttua, arvoihin  $72,6 \pm 19,5$  24 kuukauden kuluttua ja arvoihin  $73,6 \pm 17,1$  36 kuukauden kuluttua ja arvoihin  $76,5 \pm 18,2$  48 kuukauden kuluttua ( $p < 0,0001$  kaikissa tapauksissa molemmissa hoitoryhmissä). Ryhmien välinen analyysi osoitti, että Spherox-hoito läpäisi samantehoisuustestin verrattuna mikromurtumamenetelmään ( $\Delta = 5,7$ , kun luottamusvälin alaraja oli  $-1,0$  12 kuukauden kohdalla tehdyssä arvioinnissa ja  $\Delta = 6,1$ , kun luottamusvälin alaraja oli  $-0,4$  24 kuukauden kohdalla tehdyssä arvioinnissa,  $\Delta = 4,5$ , kun luottamusvälin alaraja oli  $-1,3$  36 kuukauden kohdalla tehdyssä arvioinnissa ja  $\Delta = 5,5$ , kun luottamusvälin alaraja oli  $-0,7$  48 kuukauden kohdalla tehdyssä arvioinnissa). Kokonais-MOCART-pisteet 3, 12, 18, 24, 36 ja 48 kuukauden kuluttua hoidosta eivät eronneet merkittävästi kahden eri hoitoryhmän välillä.

Myös IKDC-alapisteet sekä IKDC:n tämänhetkisen terveydentilan arviointilomakkeen tulokset ja muokatut Lysholm-pisteet osoittivat, että tilanne oli kokonaisuudessaan parantunut lähtötilanteesta kummassakin hoitoryhmässä. Numeroiden perusteella tulokset olivat hieman paremmat Spherox-ryhmässä, mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Spherox-hoidon pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta koskevan tiedon saamiseksi tehdään lisäarviointeja enintään 5 vuotta hoidon alkamisesta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Spheroxin luonteen ja suunnitellun kliinisen käytön vuoksi tavanomaisia tutkimuksia farmakokinetiikasta, absorptiosta, jakautumisesta, metaboliasta ja eliminoitumisesta ei sovelleta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

*Ex vivo* -tuotettuja solupalloja implantoitiin hiiriin (ihmisten solupalloja sisältäviä rustoeksplantaatteja implantoitiin ihon alle) tai minipossuihin (autologisia solupalloja implantoitiin rustovaurioihin). Merkkejä tulehduksesta, synoviitista, infektiosta, hyljinnästä, hypertrofiasta tai immuunitoksisuudesta, tuumorigeenisyydestä tai biodistributiosta ei havaittu.

Hyvien laboratorikäytäntöjen mukaisessa tutkimuksessa biodistributiosta ja tuumorigeenisyydestä NSG-hiirillä ei todettu merkkejä biodistributiosta ja/tai implantoitujen ihmisten solupallojen kulkeutumisesta muualle. Tutkimuksessa ei havaittu epäilyä implantoiduista solupalloista johtuvasta mahdollisesta tuumorigeenisyydestä tai kasvainten ilmaantumisen lisääntymisestä. Myöskään lampailta tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu biodistributiota polviniveleen annetun solupalloonjektion jälkeen. Tämä viittaa siihen, ettei solupallojen käyttöön ihmisillä liity riskejä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

72 tuntia

### 6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä 1–10 °C:n lämpötilassa.

Ei saa jäätyä.

Ei saa säteilyttää.

Ulkopakkausta ei saa avata ennen käyttöä, jotta vältetään mikrobikontaminaatio.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Solupallojen primaaripakkaus on asetin tai esitäytetty ruisku.

Asetin (varren pituus 150 mm (co.fix 150)) on pakattu pussissa olevaan steriiliin putkeen. Putki voi sisältää enintään kaksi co.fix 150 -asetinta. Asettimen katetri on valmistettu termoplastisesta polyuretaanista. Asettimen toisen pään sinettitulppa on valmistettu akrylinitriilibutadieenistyreeneistä, ja asettimen toisessa päässä on silikonikorkki. Asetin toimitetaan asetinlaitteen (steriili injektioruisku) kanssa.

Esitäytetyssä ruiskussa on luer lock -liitin, sinettirengas ja korkki. Se on pakattu pussissa olevaan steriiliin putkeen, jossa on ruuvimainen korkki. Kaikki esitäytetyn ruiskun osat on valmistettu polypropeenista ja sinettirengas isopreenista. Voiteluaineena on käytetty silikoniöljyä. Esitäytetty ruisku toimitetaan asetinlaitteen (kestokanyyli tai suodatinputki) kanssa.



## Pakkausko

Toimitettavien primaaripakkausten määrä riippuu primaaripakkauksen tyypistä ja vaurioalueelle tarvittavien solupallojen määrästä (10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>).

Yhdessä asettimessa voi olla enintään 60 solupalloa 200 mikrolitrassa isotonista natriumkloridiliuosta. Yhdessä esitäytetyssä ruiskussa voi olla enintään 100 solupalloa 1 000 mikrolitrassa isotonista natriumkloridiliuosta.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Jos ulko- tai sisäpakkaus on vahingoittunut ja siksi epästeriili, Spheroxia ei saa käyttää.

Jäljelle jääviä solupalloja ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CO.DON AG  
Warthestraße 21  
14513 Teltow  
Saksa

## **8. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. heinäkuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

CO.DON AG  
Warthestr. 21  
14513 Teltow  
SAKSA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

CO.DON AG  
Warthestr. 21  
14513 Teltow  
SAKSA

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLETYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä riskienhallintasuunnitelman mahdollisten myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen Spheroxin tuomista kunkin jäsenvaltion markkinoille ja ennen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa perehdytysohjelman sekä valvottua jakelua koskevan ohjelman sisällöstä ja muodosta, viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut mahdolliset näkökohdat mukaan lukien.

Perehdytysohjelman tavoitteena on antaa kirurgeille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille koulutusta Spheroxin asianmukaisesta hankinnasta, kudos- ja verinäytteiden säilytyksestä ja käsittelystä sekä Spheroxin asentamisesta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikkien jäsenvaltioiden, joissa Spheroxia myydään, kaikki kirurgit ja muut terveydenhuollon ammattilaiset, joiden oletetaan käyttävän Spheroxia, saavat käyttöönsä perehdytysmateriaalin, joka sisältää seuraavat osat:

- Spheroxin valmisteyhteenveto
- kirurgeille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusmateriaali
- lääkemääräyksen kirjoittajan tarkistuslista.
  
- **Kirurgeille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun koulutusmateriaalin** on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:
  - Tietoa Spheroxista sekä valmisteyhteenvedon mukaan hyväksytystä käyttöaiheesta
  - Yksityiskohtainen kuvaus biopsiatoimenpiteestä ja verinäytteen ottamisesta, sekä tieto testaamistarpeesta hepatiitti B:n, hepatiitti C:n, HIV:n ja kupan varalta
  - Yksityiskohtainen kuvaus Spheroxin asentamisesta
  - Potilaan valmistelu toimenpiteeseen ja potilaan seuranta toimenpiteen jälkeen, sekä biopsian ja implantaation jälkeistä kuntoutusohjelmaa koskevat suositukset
  - Ohjeet biopsian ja/tai implantaation aikana/jälkeen ilmenevien haittavaikutusten hoitamiseen
  - Tieto siitä, että ennen (ensimmäistä) biopsiatoimenpidettä saatu koulutus on vahvistettava virallisesti
  - Maininta lääkemääräyksen kirjoittajan tarkistuslistan noudattamisen tärkeydestä
  
- **Lääkemääräyksen kirjoittajan tarkistuslistan** on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:
  - Vahvistus siitä, että lääkevalmistetta saava potilas on se potilas, jonka on tarkoitus saada kyseistä lääkevalmistetta valmisteyhteenvedon mukaiseen indikaatioon
  - Ohjeet potilaan soveltuvuuden selvittämiseksi, mukaan lukien tieto testaamistarpeesta hepatiitti B:n, hepatiitti C:n, HIV:n ja kupan varalta
  - Asianmukaisen implantointipuolen vahvistaminen
  - Erityismaininta siitä, että potilaalle on kerrottu lääkevalmisteen ja siihen liittyvien toimenpiteiden hyödyt ja riskit ja että tämä ymmärtää ne
  - Ohjeet biopsian ja/tai implantaation aikana/jälkeen ilmenevien haittavaikutusten hoitamiseen.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Spheroxia myydään, on käytössä järjestelmä, jolla valvotaan valmisteen saatavuutta tarkemmin kuin tavanomaisten riskinminimointitoimien mukaisella valvonnalla. Seuraavien vaatimusten on täyttyvä ennen valmisteen määräämistä ja antamista:

- Potilas on testattava, jotta varmistetaan, että hän täyttää tiukasti määritetyt kliiniset kriteerit

- Potilaan on dokumentoitava, että hän on saanut tietoa valmisteesta ja ymmärtänyt saamansa tiedot
  - Valmiste on vain pätevyityneiden kirurgien saatavilla, jotka ovat suorittaneet autologisten rustosolujen implantaatioon Spherox-valmisteen yhteydessä liittyvän koulutuksen, ja näin ollen valmisteen käyttö on rajattu erikoistuneisiin terveydenhuollon yksiköihin.
  - Toimenpiteet, joilla varmistetaan valmisteen jäljitettävyys ja taataan potilaan ja valmisteen tunnistettavuus kaikissa vaiheissa.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Seurantatiedot 60 kuukauden ajalta, tutkimuskoodi 16 HS 13.</p> <p>Jotta voidaan arvioida Spheroxin pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta mikrofraktuuraan verrattuna potilailla, joilla polven rustovaurion koko on välillä 1 ja &lt; 4 cm<sup>2</sup>, myyntiluvan haltijan on toteutettava jatkuva, prospektiivinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus ja toimitettava sen tulokset.</p>	<p>Väliraportit:</p> <p>Toimitettava vuosittain</p> <p>Tutkimuksen loppuraportti:</p> <p>1. maaliskuuta 2021</p>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pussi

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spherox 10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>, implantaattisuspensio  
Ihmisen autologisten rustosolujen ja soluväliaineen muodostamia solupalloja

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tämä lääkevalmiste sisältää vaurioalueen koon mukaan määräytyvän määrän (10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>) ihmisen autologisia, rustosolujen ja soluväliaineen muodostamia solupalloja.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: natriumkloridi.

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Implantaattisuspensio.

*Kun primaaripakkausyksikkönä on co.fix 150 mm -asetinjärjestelmä:*

{ 1 tai 2 } co.fix 150 mm -asetinjärjestelmää, jotka sisältävät { solupallojen lukumäärä } solupalloa steriilissä putkessa

*Kun primaaripakkausyksikkönä on ruisku:*

1 ruisku, joka sisältää { solupalloa } solupalloa steriilissä putkessa

### 5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nivelen sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.



## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {PP kuukausi VVVV} klo {kellonaika} CET

## 9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytettävä 1–10 °C:n lämpötilassa. Ei saa jäätyä. Ei saa säteilyttää. Ulkopakkausta ei saa avata ennen käyttöä, jotta vältetään mikrobikontaminaatio.

## 10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä paikallisten määräysten mukaisesti.

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CO.DON AG, Warthestraße 21, 14513 Teltow, Saksa  
Puh: +49 (0)3328 43 46 0, faksi: +49 (0)3328 43 46 43, sähköpostiosoite: info@codon.de

## 12. MYYNTILUPIEN NUMEROT

*Kun primaaripakkausyksikkönä on co.fix 150 mm -asetinjärjestelmä:*

EU/1/17/1181/001

*Kun primaaripakkausyksikkönä on ruisku:*

EU/1/17/1181/002

## 13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Potilaan nimi ja potilastunniste: {potilaan nimi}, {potilastunniste}  
Erä {eränumero}

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

## SEKUNDAARIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### Putki

Asetinjärjestelmä co.fix 150 mm  
tai  
ruisku

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Spherox 10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>, implantaattisuspensio

### 2. ANTOTAPA

Nivelen sisään

### 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {PP kuukausi VVVV} klo {kellonaika} CET

### 4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

{Potilastunniste (ja eränumero)}

### 5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

*Kun primaaripakkausyksikkönä on co.fix 150 mm -asetinjärjestelmä:*  
{1 tai 2} co.fix 150 mm -asetinjärjestelmä(ä) steriilissä putkessa

*Kun primaaripakkausyksikkönä on ruisku:*  
1 ruisku steriilissä putkessa

### 6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**Asetinjärjestelmä co.fix 150 mm**  
tai  
**ruisku**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

*Asetinjärjestelmä co.fix 150 mm*  
Spherox 10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>, implantaattisuspensio

*Ruisku:*  
Spherox 10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>, implantaattisuspensio

**2. ANTOTAPA**

Nivelen sisään

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Asetinjärjestelmä co.fix 150 mm:*  
EXP {PP kuukausi VVVV} klo {kellonaika} CET

*Ruisku:*  
EXP {PP kuukausi VVVV} klo {kellonaika} CET

**4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**

{Eränumero}

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

{Solupallojen lukumäärä} kpl

**6. MUUTA**

Vain autologiseen käyttöön.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Spherox 10–70 solupalloa/cm<sup>2</sup>, implantaattisuspensio

Ihmisen autologisten rustosolujen ja soluväliaineen muodostamia solupalloja

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uudet turvallisuutta koskevat tiedot. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Spherox on ja mihin sitä käytetään?
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Spheroxia?
3. Miten Spheroxia käytetään?
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Spheroxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Spherox on ja mihin sitä käytetään?**

Spherox sisältää ns. solupalloja. Solupallo näyttää pieneltä helmeltä, joka on tehty omasta kehostasi otetuista rustosoluista ja rustomateriaalista. Rustokudosta on kaikissa nivelissä; se on kova sileä kerros luunpäiden pinnalla. Se suojaa luita ja mahdollistaa nivelten moitteettoman toiminnan. Solupallot valmistetaan siten, että yhdestä nivelestäsi otetaan lyhyessä toimenpiteessä pieni rustonäyte, jota viljellään laboratoriossa. Solupallot viedään vaurioituneen ruston alueelle kirurgisen toimenpiteen yhteydessä ja ne kiinnittyvät vauriokohtaan. Ajan myötä niiden oletetaan korjaavan vaurion terveellä ja toimivalla rustokudoksella.

Spheroxia käytetään aikuisten **polven rustovaurioiden korjaamiseen**. Rustovaurioita voi syntyä esimerkiksi akuutissa vammassa, kuten kaatuessa. Niitä voi aiheuttaa myös toistuva vamma, esimerkiksi pitkäaikainen painon epätasainen jakautuminen nivelessä. Spheroxilla hoidetaan vaurioita, joiden koko on enintään 10 cm<sup>2</sup>.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Spheroxia?**

**Älä käytä Spheroxia,**

- jos nivelen luut eivät ole vielä lopettaneet kasvamistaan
- jos sinulla on edennyt nivel- ja luutulehdus, johon liittyy kyseisen nivelen rappeutuminen (nivelrikko)
- jos sinulla on jokin seuraavista virusinfektioista: HIV (aidsia aiheuttava virus), hepatiitti B tai hepatiitti C.

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Spheroxia, jos sinulla on muita nivelongelmia tai ylipainoa, koska ne voivat vaikuttaa toimenpiteen onnistumiseen.

Spherox on implantoitava ensisijaisesti sellaiseen niveleen, joka on rustovauriota lukuun ottamatta muutoin terve. Muut nivelongelmat on korjattava ennen Spheroxin implantoimista tai sen aikana.

### Kuntoutusohjelma

Noudata kuntoutusohjelmaa tiukasti implantaation jälkeen. Aloita **fyysinen aktiivisuus vasta**, kun lääkäri antaa siihen luvan. Liian rajun liikunnan aloittaminen liian varhain voi vähentää Spheroxista koituvaa hyötyä ja heikentää sen kestoa.

Muut tilanteet, jolloin Spheroxia ei voida toimittaa

Voi olla, ettei sinua voida hoitaa Spheroxilla, vaikka rustonäyte olisi jo otettu. Se voi johtua siitä, että otettu näyte ei ole riittävän laadukas, jotta siitä voisi valmistaa lääkettä. Tällöin lääkärin täytyy kenties valita sinulle jokin toinen hoitovaihtoehto.

## Lapset ja nuoret

Spheroxia **ei suositella alle 18-vuotiaille** lapsille ja nuorille.

## Muut lääkevalmisteet ja Spherox

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

## Raskaus ja imetys

Spheroxia **ei suositella** raskaana oleville tai imettäville naisille, koska sen käyttö edellyttää leikkausta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Kirurgisella toimenpiteellä on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajokyky ja koneiden käyttökyky voi olla rajallista kuntoutusjakson aikana. Noudata ehdottomasti lääkärin tai fysioterapeutin ohjeita.

## 3. Miten Spheroxia käytetään?

Spheroxia saa implantoida vain erikoislääkäri sairaalassa tai muussa terveydenhuollon laitoksessa, ja sitä saa käyttää vain sille potilaalle, jolle se on valmistettu.

*Aikuisten Spherox-hoito on kaksivaiheinen toimenpide:*

### Käynti 1:

#### Rustovaurion arviointi, näytteenotto ja verikoe

Ensimmäisellä käynnillä lääkäri arvioi rustovaurion tutkimustoimenpiteellä. Se tehdään yleensä tähystysleikkauksena hyvin pienten viiltojen kautta käyttäen erikoisinstrumenttia, jolla nähdään polven sisään (artroskopia eli nivelentähystys).

Jos Spherox-hoito sopii sinulle, lääkäri ottaa **nivelestäsi pienen rustonäytteen**. Laboratoriossa rustonäytteestä eristetään rustosoluja, joita viljelemällä valmistetaan solupalloja, joista Spherox muodostuu. Tämä prosessi kestää 6–8 viikkoa.

## **Käynti 2: Spherox-implantaatio**

Spherox implantoidaan nivelen rustovaurioon toisessa toimenpiteessä joka voidaan tehdä myös tähystysleikkauksena.

### **Kuntoutus**

Jotta nivelesi kuntoutuisi hyvin, sinun täytyy noudattaa yksilöllistä kuntoutusohjelmaa. Tähän voi kulua jopa vuosi. Lääkäri tai fysioterapeutti antaa lisäohjeita.

**Hyvin tärkeää:** Noudata lääkärin ja fysioterapeutin antamia suosituksia huolellisesti. Hoidon epäonnistumisen riski kasvaa, jos **et noudata kuntoutusohjelmaa**.

Ole hyvin varovainen, kun koukistat hoidettua niveltäsi ja varaat sille painoa. Kuntoutusjakson aikana nivellelle laitettavan painon määrää lisätään vähitellen. Se, miten nopeasti tämä tapahtuu, määräytyy esimerkiksi oman painosi ja rustovaurion koon perusteella. Hoidettavan nivelen tilanteen mukaan voi olla, että joudut käyttämään polvitukea.

Kysy lääkäriltä tai fysioterapeutilta, jos sinulla on muuta kysyttävää Spherox-hoidosta.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Spherox-implantaation jälkeen ilmaantuvat haittavaikutukset liittyvät pääasiassa kirurgiseen toimenpiteeseen. Yleensä nämä haittavaikutukset ovat melko lieviä ja häviävät toimenpiteen jälkeisinä viikkoina.

**Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin:**

- yliherkkyys (allergia) (oireet: esimerkiksi ihoreaktiot, matala verenpaine, hengitysteiden ahtautuminen, kielen tai kurkun turpoaminen, heikko ja nopea pulssi, huonovointisuus, pahoinvointi, ripuli, huimaus, pyörtyminen, kuume)
- syvä laskimotukos (oireet: turvotus, kipu, kyseisen alueen kuumotus)

### **Muut haittavaikutukset:**

Seuraavassa luetellaan mahdolliset haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

**Hyvin yleiset:** saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle potilaalle kymmenestä

- nesteen kertyminen niveleen
- nivelen kipu
- nivelen turvotus

**Yleiset:** saattaa aiheutua enintään yhdelle kymmenestä potilaasta

- nivelen rutina
- nivelsidevaurio
- kipu
- jännetulehdus
- lihasheikkous
- nivellukko
- kävelyn vaikeutuminen
- kipu polven etuosassa tai polvilumpiossa
- niveleen kehittyvä kudospatti
- turvotus, joka johtuu kudosten virtauksen estymisestä imusuonten kautta



- kipu arpikudoksessa
- nesteen kertyminen luuytimeen
- laskimotulehdus, johon liittyy verihyytymän muodostuminen lähellä ihon pintaa (oireet: esimerkiksi ihon punoitus ja/tai kuumotus suonen kohdalla, arkuus, kipu)

**Melko harvinaiset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta

- rustosolujen koon suurentuminen, ruston pehmeneminen, luunmuodostushäiriöt, luukudoksen tuhoutuminen, muualla kuin luustossa tapahtuva luun muodostuminen. *Tällöin saatat huomata oireita, kuten esimerkiksi niveltä ympäröivien kudosten turvotusta tai kipua.*
- epämukavuuden tunne
- haavaan liittyvät komplikaatiot
- sulkeutuneen haavan avautuminen uudelleen
- kudoksen osittainen tai täydellinen irtoaminen luun alta ja ympäröivästä rustosta
- sisäiset verenvuodot

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Spheroxin säilyttäminen**

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen.

Säilytä ja kuljeta jäädytettynä (1–10 °C).

Ei saa jäätyä. Ei saa säteilyttää.

Ulkopakkausta ei saa avata ennen käyttöä, jotta vältetään mikrobikontaminaatio.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Spherox sisältää?**

- Spheroxin vaikuttavana aineena on solupalloja, jotka koostuvat omasta kehostasi peräisin olevista rustosoluista ja rustomateriaalista. Spherox sisältää 10–70 solupalloa rustovaurion yhtä cm<sup>2</sup>:ää kohti.
- Toinen aineosa, natriumkloridi, toimii kuljetusliuksena.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Implantaattisuspensio.

Spherox sisältää rustovaurioiden korjaamiseen tarkoitettuja ns. solupalloja, jotka koostuvat elävistä rustosoluista ja osasta, joka ei sisällä soluja. Solupallot näyttävät pieniltä valkoisilta tai kellertäviltä helmiltä. Ne kuljetetaan kirkkaassa värittömässä liuoksessa. Spherox toimitetaan lääkärille käyttövalmiissa pakkauksessa. Pakkaus voi olla ruisku tai co.fix-niminen erikoisasetinlaite.

Erikoisasetinlaite on katetri, jonka varren pituus on 150 mm.

Asetin co.fix 150 on pakattu pussissa olevaan steriiliin putkeen.

Esitäytetty ruisku on pakattu pussissa olevaan steriiliin putkeen.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

CO.DON AG  
Warthestraße 21  
14513 Teltow, Saksa  
Puh: +49 3328 43460  
Faksi: +49 3328 434643  
Sähköposti: [info@codon.de](mailto:info@codon.de)

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.