

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spherox 10...70 sferoidi/cm² implantatsioonisuspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Naatriumkloriidi isotoonilises lahuses suspendeeritud implanteeritavad maatriksiga seotud autoloogsed inimese kõhrerakkude (kondrotsüütide) sferoidid.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Sferoidid on inimese autoloogsete *ex vivo* kasvatatud kondrotsüütide ja nende endi poolt sünteesitud rakuvaheaine kerajad kogumid (agregaadid).

Üks eeltäidetud süstal või aplikaator sisaldab kindlat hulka sferoide vastavalt ravitava kahjustuse ulatusele (10...70 sferoidi/cm²)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Implantatsioonisuspensioon.

Valged kuni kollakad maatriksiga seotud autoloogsete kondrotsüütide sferoidid läbipaistvas värvitus lahuses.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reieluu põnda ja põlvekedra sümptomaatiliste liigesekõhre kahjustuste (rahvusvahelise kõhretaastamise ja liigesesäilitamise ühingu (*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society*, ICRS) III või IV aste) parandamine täiskasvanutel ja noorukitel, kellel on kahjustatud liigese epifüüsi kasvuplaad sulgunud, kuni 10 cm² suuruste kahjustuste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Spherox on ette nähtud üksnes autoloogseks kasutuseks. Seda peab manustama ainult ortopeedilisele kirurgiale spetsialiseerunud arst tervishoiuasutuses.

Annustamine

Kahjustuse pindala ühe ruutsentimeetri kohta manustatakse 10...70 sferoidi.

Eakad

Spheroxi ohutus ja efektiivsus üle 50-aastastel patsientidel ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Lapsed

Spheroxi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel, kellel on kahjustatud liigese epifüüsi kasvuplaad veel avatud, ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intraartikulaarne.

Spheroxit manustatakse patsientidele liigesesisese implantatsioonina.

Ravi Spheroxiga on kaheetapiline protseduur.

Esimese etapina tuleb kirurgilise protseduuri (eelistatult artroskoopia või miniartrotomia) käigus teha biopsia. Artroskoopia või artrotomia käigus tuleb võimalikult täpselt määrata kõhre defekt ja defekti suurus. Pärast biopsiat kultiveeritakse kõhrerakke tootmiskohas, kuni moodustuvad Spheroxi koostisesse kuuluvad sferoidid. See protsess võtab aega ligikaudu 6...8 nädalat.

Teise etapina tuleb kirurgilise protseduuri (eelistatult artroskoopia või miniartrotomia) käigus teostada implantatsioon. Kahjustatud ala tuleb puhastada. Kõhrealust plaati ei tohi vigastada. Sferoide turustatakse eeltäidetud süstlas või aplikaatoris (varre pikkus 150 mm (*co.fix* 150)). Sferoidid tuleb ühtlaselt kanda kahjustatud pinnale ja jaotada vajaduse korral üle kogu kahjustatud piirkonna kirurgiliste instrumentide abil. Sferoidid kinnituvad ise kahjustatud pinnale 20 minuti jooksul. Seejärel võib operatsioonihaava sulgeda, ilma et peaks ravitava piirkonna kinni katma (nt luuümbrise klapiga, maatriksiga) või sferoide fibriinliimi abil fikseerima. Kuni 10 cm² suuruste kahjustuste ravi sobib nii üksikutele kui ka kõrvuti asetsevate kahjustustele (ühendatud kahjustusala).

Spheroxi abil ravitavad patsiendid peavad läbima taastusravi programmi (vt lõik 4.4). Programm võib sõltuvalt raviarsti soovitusel kesta kuni aasta.

Teavet Spheroxi ettevalmistamise ja käsitlemise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Patsiendid, kelle kahjustatud liigese epifüüsi kasvuplaad ei ole veel täielikult sulgunud.
- Primaarne (generaliseerunud) osteoartriit.
- Kahjustatud liigese kaugelearenenud osteoartriit (üle Kellgren-Lawrence'i klassifikatsiooni II taseme).
- B-viirushepatiiti (HBV), C-viirushepatiiti (HCV) või HIV I/II nakatunud patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Kohaldada tuleb rakupõhiste kõrgtehnoloogiliste ravimite jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitava patsiendi nime säilitada 30 aastat pärast ravimi kõlblikkusaja lõppu.

Autoloogne kasutamine

Spherox on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil tingimusel manustada ühelegi teisele patsiendile peale doonori. Spheroxit ei tohi manustada, kui preparaadi siltidel ja tardedokumentidel olev teave ei ühti patsiendi isikuga. Enne manustamist tuleb kontrollida ka esmasel pakendil olevat tellimuse numbrit (partii number).

Üldine

Spheroxit ei tohi kasutada, kui esmane või teisene pakend on saanud kahjustada ega ole seetõttu steriilne.

Spheroxit ei soovitata manustada patsientidele, kelle kõhrekahjustused asuvad väljaspool põlveliigest. Spheroxi ohutus ja efektiivsus patsientidel, kelle kõhrekahjustused asuvad väljaspool reieluu põnta ja põlveketra, ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Paikse põletikuga või ägeda/hiljutise luu- või liigesenakkusega patsientidel tuleb protseduur edasi lükata kuni nende dokumenteeritud paranemiseni.

Spheroxi olulistesse uuringutesse ei kaasatud kroonilise põletikulise haiguse nähtudega patsiente.

Potentsiaalseteks raskendavateks teguriteks on kaasnevad liigeseprobleemid, nagu osteoartriit, subkondraalsed luukahjustused, liigese ebastabiilsus, sidemete või meniski kahjustused, liigese koormuse ebanormaalne jaotus, jäsme sisse- või väljapöördunud väärasend, põlvekedra väärasend või ebastabiilsus ja kahjustatud liigese ainevahetuslikud, põletikulised, immunoloogilised või neoplastilised haigused. Väljaravimata luuturse, mis kattub ravitava kõhrekahjustusega, võib protseduuri edukusele halvasti mõjuda. Võimaluse korral tuleb kaasnevad liigeseprobleemid lahendada enne Spheroxi implantatsiooni või hiljemalt selle ajal.

Üksteise vastas paiknevate kahjustuste (nn *kissing lesions* suuremad kui ICRS II aste) korral tuleb arvestada kahjustuste kattuvuse ulatuse ja asukohaga liigeses.

Postoperatiivne hemartroos tekib peamiselt patsientidel, kellel on eelsoodumus verejooksude tekkeks, või ebapiisava kirurgilise hemorraagia kontrolli tõttu. Enne kirurgilist ravi tuleb teha patsiendi verehüübivuse kontrolluuringud. Tromboosiprofülaktikaks tuleb manustada ravimeid kohalike ravijuhendite järgi.

Ülekaalulistele patsientidele ei soovitata Spheroxit manustada.

Taastusravi

Pärast implantatsiooni peab patsient järgima asjakohast taastusravi programmi. Aktiivse kehalise tegevusega tuleb taas alustada raviarsti soovitude kohaselt. Liiga varajane ja aktiivne liigutamine võib mõjuda halvasti implantaadi kinnitumisele ja Spheroxi kliinilise ravitulemuse kestusele.

Implantatsiooni järgselt on nõutav asjakohasest taastusraviprogrammist kinnipidamine (eriti vaimse tervise või sõltuvushäiretega patsientide puhul).

Juhtumid, kui Spheroxit ei ole võimalik tarnida

Kui sferoidide tootmine ebaõnnestub või väljastamise kriteeriumid ei ole täidetud nt biopsia halva kvaliteedi tõttu, ei ole ravimit võimalik tarnida. Raviarsti teavitatakse viivitamata.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

On võimalik, et paiksest kasutatavatest antibiootikumidest mõjuvad liigesekõhrele toksiliselt ja seetõttu soovitatakse vältida Spheroxi otsest kokkupuudet nende ainetelega.

Spheroxi suure tähtsusega uuringutesse ei kaasatud kortikosteroidravi saavaid patsiente.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilised andmed autoloogsete kondrotsüütide või autoloogsetest kondrotsüütidest sferoidide kasutamise kohta rasedatel puuduvad.

Kuna Spheroxit kasutatakse liigeste kõhrekahjustuste taastamiseks ja see implanteeritakse kirurgilise protseduuri käigus, ei ole see raseduse ajal soovitatav.

Imetamine

Kuna Spheroxit kasutatakse liigeste kõhrekahjustuste parandamiseks ja see implanteeritakse kirurgilise protseduuri käigus, ei ole see imetamise ajal soovitatav.

Fertiilsus

Andmed Spheroxi võimaliku toime kohta fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kirurgiline protseduur (st biopsia või Spheroxi implanteerimine) mõjutab oluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Taastusravi perioodil võib autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime olla vähenenud piiratud liikuvuse tõttu. Seetõttu peavad patsiendid pidama nõu oma raviarstiga ja järgima rangelt tema nõuandeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Saadaval on teave kliinilistes uuringutes ning ühes noorukitel tehtud mittesekkuvas uuringus ja turuletulekujärgse kogemuse käigus tekkinud kõrvaltoimete kohta. Spheroxiga ravimise käigus võivad tekkida kirurgilise operatsiooniga (implantatsioon) või Spheroxiga seotud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete tabel

Spheroxiga seotud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi alljärgnevas tabelis 1: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Iga sagedusrühma kohta esitatakse kõrvaltoimed raskusastme kahanemise järjekorras.

Tabel 1. Spheroxiga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv	Tselluliit Osteomüeliit
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Luuüdi ödeem Liigese efusioon Artralgia Liigese turse
	Aeg-ajalt	Kondromalaatsia Heli liigeseliigutamisel Liigese blokeerumine Sünoviaalne tsüst Kondropaatia Sünoviit

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
		Lahtine keha liigeses
	Harv	Osteokondroos Osteonekroos Osteofüütide moodustumine Infektsioosne artriit
	Teadmata	Artrofibroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Valu
	Aeg-ajalt	Kõnnakuhäired
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Hüpertroofia Implantaadi kaotus
	Harv	Implantaadi irdumine Implanteerimiskoha infektsioon Põlvekedraaluse rasvpadjandi põletik

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Implantaadi irdumine

Implantaadi irdumine tähendab moodustunud koe osalist või täielikku eraldumist kõhrealuse luu ja ümbritseva kõhre küljest. Implantaadi täielik irdumine on raske tüsistus ja võib põhjustada valu. Implantaadi irdumise olulised riskitegurid on kaasuvate patoloogiate, nt liigese ebastabiilsuse korrigeerimata jätmine, või rehabilitatsiooniplaani eiramine.

Hüpertroofia

Spheroksi kasutamisel võib tekkida valulik sümptomaatiline implanteerimiskoha hüpertroofia.

Kirurgiliste protseduuridega seotud kõrvaltoimed:

Kliiniliste uuringute käigus ja/või spontaansetest allikatest on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mida loetakse seotuks kirurgiliste operatsioonidega.

- „Infektsioonid ja infestatsioonid“: pneumoonia (teadmata);
- „Vaskulaarsed häired“: lümfoödeem (aeg-ajalt), tromboflebiit (harv), süvaveenitromboos (aeg-ajalt), hematoom (harv);
- „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired“: kopsuemboolia (aeg-ajalt);
- „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“: haavaarmivalu (aeg-ajalt);
- „Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused“: liigese efusioon (sage), artralgia (sage), liigese turse (sage), kõõlusepõletik (aeg-ajalt), lihaste nõrkus (aeg-ajalt), patellofemoraalne valusündroom (aeg-ajalt), osteonekroos (harv), sünoviit (aeg-ajalt), vaba keha liigeses (aeg-ajalt);
- „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“: valu (sage), kõnnakuhäired (aeg-ajalt), ebamugavustunne (väga harv);
- „Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused“: kõõlusenikastus (aeg-ajalt), õmblustega seotud tüsistused (harv), haava dehistsents (harv).

Ravimi ja operatsiooniga seotud registreeritud kõrvaltoimed ei olnud enamikul juhtudel tõsised.

Lapsed

Üldiselt olid kõrvaltoimete esinemissagedus ja tüübid lastel ning täiskasvanud patsientidel sarnased.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kui soovitatud annust ületati (kuni 170 sferoidi cm², uurija algatatud 12-kuulise jälgimisperioodiga uuringus), ei täheldatud ühtegi negatiivset mõju.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC kood: M09AX02

Toimemehhanism

Autoloogsete kondrotsüütide implantatsioon põhineb patsiendi enda kõhrerakkude (kondrotsüütide) ekstraheerimisel tervest kõhrest, nende kultiveerimisel *in vitro* ja sellele järgneval implantatsioonil kõhrekahjustusele. Spherokit kultiveeritakse ja implanteeritakse kolmedimensionaalsete sferoidide kujul.

Kliiniline efektiivsus

Alates 2004. aastast on Spherox olnud patsientidele kättesaadav personaliseeritud ravimina Outerbridge'i klassifikatsiooni III või IV astme või ICRSi III või IV astme kõhrekahjustuste parandamiseks (Outerbridge 1961, ICRS *Cartilage Injury Evaluation Package* 2000). Peamiselt raviti põlveliigese kõhrekahjustustega patsiente.

Spherokit analüüsi prospektiivses randomiseeritud kontrollita avatud mitmekeskuselises II faasi uuringus, mis hõlmas 75 patsienti, kellel olid koldelised põlve kõhrekahjustused (ICRSi III või IV aste) suurusega 4...10 cm². 25 patsienti raviti annusega 10...30 sferoidi kahjustuse cm² kohta, 25 patsienti 40...70 sferoidi kahjustuse cm² kohta ja 25 patsienti 3...7 sferoidi kahjustuse cm² kohta. Ravikavatsuslikku (*intention-to-treat*, ITT) populatsiooni kuulus 73 patsienti. Patsientide keskmine igal oli 34 aastat (vahemikus 19...48 aastat) ja keskmine kehamassiindeks (KMI) oli 25,2. Kõigis kolmes annuserühmas täheldati pärast 12, 24, 36, 48 ja 60 kuud olulist paranemist ($\alpha < 0,05$) KOOSi skaala järgi (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (põlvevigastuste ja osteoartriidi ravitulemuste skoor)) võrreldes ravieelse ajaga. Kõikide annuserühmade keskmine üldine KOOSi skoor suurenes esimesel ravijärgsel aastal $57,0 \pm 15,2$ -lt $73,4 \pm 17,3$ -ni skaalal 0 (halvim) kuni 100 (parim) ja suurenemine jätkus vaikselt, jõudes 18 kuu möödudes $74,6 \pm 17,6$ -ni, kahe aasta pärast $73,8 \pm 18,4$ -ni, kolme aasta pärast $77,0 \pm 17,8$ -ni, nelja aasta pärast $77,1 \pm 18,6$ -ni ja viie aasta pärast toimunud viimase järelkontrolli ajal $76,9 \pm 19,3$ -ni. Kõigis annuserühmades olid muutused sarnase ulatusega ja kolme rühmadevahelise (paarikaupa) analüüsiga ei leitud rühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi. Muude patsiendi hindamissüsteemide järgi, nt IKDC (*International Knee Documentation Committee* (rahvusvaheline põlve dokumentatsiooni komitee) põlveliigese subjektiivne hindamine) ja Lysholmi skoor, toimus 12, 24, 36, 48 ja 60 kuu möödudes ravieelse seisundiga võrreldes samuti oluline paranemine.

Magnetresonantstomograafia (MRT) tulemused vastavalt MOCARTi hindamissüsteemile (*Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue* (kõhrekoe paranemise vaatlus magnetresonantsi abil)) (0 = halvim tulemus; 100 = parim tulemus) näitasid esimese 60 kuu jooksul paranemist 59,8 punktist 2. arstivisiidil (3 kuud pärast ravi) kuni 75,0 punktini patsientidel, keda raviti 3...7 sferoidiga kahjustuse cm² kohta; 64,5 punktist 2. arstivisiidil kuni 76,4 punktini annuserühmas

10...30 sferoidi kahjustuse cm² kohta; ja 64,7 punktist 2. arstivisiidil kuni 73,6 punktini annuserühmas 40...70 sferoidi kahjustuse cm² kohta.

Lisaks tehti mitmekeskuseline prospektiivne randomiseeritud kontrollitud III faasi kliiniline uuring. Uuringu eesmärk oli võrrelda põlveliigese reieluu põnda kõhrekahjustuste (1 kuni alla 4 cm²) ravi Spheroxiga ning mikrofraktuurravi ohutust ja efektiivsust 5-aastase perioodi jooksul. Olulised efektiivsusandmed põhinesid 12 kuud pärast ravi tehtud vaheanalüüsil. Täiendavad statistilised hindamised tehti 24, 36, 48 ja 60 kuud pärast ravi.

Ravirühmad tasakaalustati suuruse, demograafia ja haiguse päritolu järgi. Analüüsi üldkogum hõlmas 102 patsienti (41 naist, 61 meest), keskmine iga oli 37 aastat (vahemikus 18...49 aastat) ja keskmine kehamassiindeks (KMI) oli 25,8. Kahjustuse suurus oli vahemikus 0,5...4 cm². ICRSi aste olid põhiliselt IV A, sellele järgnesid III B ja III A (vastavalt 56, 22 ja 10 patsienti). Ühegi patsiendi kahjustust ei olnud vähem kui üks aasta enne sõelumist mikrofraktuurraviga ravitud.

ITT populatsiooni üldise KOOSi skoori hindamisel ilmnes, et mõlema raviviisiga toimus statistiliselt oluline paranemine võrreldes algväärtusega (päev enne artroskoopiat). Spheroxiga ravitud patsientide keskmine üldine KOOSi skoor (skaalal 0...100 ± standardhälve) suurenes 24 kuud pärast ravi võrreldes algväärtusega 56,6 ±15,4 skoorini 81,5 ±17,3. Mikrofraktuurravi saanud patsientide keskmine üldine KOOSi skoor suurenes 24 kuud pärast ravi võrreldes algväärtusega 51,7 ±16,5 skoorini 72,6 ±19,5 (mõlemas ravirühmas oli $p < 0,0001$). Rühmadevahelises analüüsis läbis ravi Spheroxi abil mittehalvemuse analüüsi võrreldes mikrofraktuurraviga ($\Delta = 6,1$; CI alampiiriga -0,4 24. kuu hindamisel).

Hilisemates ajapunktides täheldatud tulemused oli nende leidudega kooskõlas. Pärast 60 kuu möödumist toimunud järelkontrollis oli üldine KOOSi skoor pärast Spheroxiga ravi 84,5 ±16,1 võrreldes skooriga 75,4 ±19,6 pärast mikrofraktuurravi.

KOOSi skoor 36. kuul oli kooskõlas varasemate ajapunktidega). MOCARTi koguskoorid 3, 12, 18, 24...60 kuud pärast ravi ei olnud kahes ravirühmas oluliselt erinevad.

IKDC alamskoorid, IKDC terviseseisundi hindamise vorm (*Current Health Assessment Form*) ja modifitseeritud Lysholmi skoor näitasid samuti mõlemas ravirühmas üldist paranemist algväärtusest, kusjuures Spheroxi rühmas olid natuke paremad tulemused, mis ei olnud siiski statistiliselt olulised.

Lapsed

Spheroxit analüüsiti mittesekkuvas avatud mitmekeskuselises jälgimisuurinus 60 epifüüsi sulgunud kasvuplaadiga noorukil vanuses 15...18 aastat, kellel olid koldelised põlve kõhrekahjustused (ICRS III või IV aste) suurusega 0,75...12,00 cm². Patsientide keskmine vanus oli 16,5 aastat (vahemikus 15...17 aastat) ja keskmine kehamassiindeks (KMI) oli 23,9. Keskmine (standardhälve) järelkontrolli periood, mis määratleti ajavahemikuna implanteerimise kuupäevast kuni arsti dokumenteeritud järelkontrollivisiidi kuupäevani oli 48,4 (19,5) kuud. Keskmine (standardhälve) üldine KOOSi skoor oli lastel järelkontrolli ajal 75,5 (18,2). MRT-uuringu tulemused olid järelkontrolli ajal MOCARTi hindamissüsteemi (0 = halvim tulemus, 100 = parim tulemus) järgi keskmiselt (standardhälve) 74,9 (18,5) ja jäid vahemikku 30 (miinimum) kuni 100 (maksimum).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Spheroxi olemuse ja ettenähtud kliinilise kasutusviisi tõttu ei ole võimalik läbi viia tavapäraseid farmakokineetilisi, imendumise, jaotumise, ainevahetuse ja eritumise uuringuid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ex vivo toodetud sferoidid implanteeriti hiirtele (inimese sferoididest koosneva kõhreeksplantaadi nahaalne implantatsioon) või minisigadele (autoloogsete sferoidide implanteerimine kõhrekahjustustele). Põletiku, sünoviidi, infektsioonide, äratõuke, hüpertroofia või immuuntoksilisuse, kantserogeensuse või biojaotuvuse nähte ei täheldatud.

Heale laboritavale vastavas biojaotuvuse ja kantserogeensuse uuringus inimese sferoididega implanteeritud NSG hiirtel ei täheldatud biojaotuvust ja/ega rakkude migreerumist. Võimaliku kantserogeensuse kahtlust ega kasvajate esinemissageduse suurenemist sferoidide implantatsiooni

tõttu ei täheldatud. Lammastega tehtud uuringus ei täheldatud ka biojaotuvust pärast sferoidide süstimist põlveliigesesse.

Nende tulemuste põhjal võib väita, et sferoidide kasutamine ei tekita inimestele riske.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

72 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuurivahemikus 1 °C kuni 10 °C.

Mitte lasta külmuda.

Mitte kiiritada.

Mikroobse saastumise vältimiseks ärge avage välispakendit enne kasutamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Sferoidid on esmalt pakendatud aplikaatorisse või süstlisse (eeltäidetud süstal).

Aplikaator (varre pikkus 150 mm (co.fix 150)) on pakendatud steriilsesse tuubi ja lisaks ümbritsetud ravimkotikesega. Tuub võib sisaldada maksimaalselt kahte co.fix 150 aplikaatorit. Aplikaatori kateeter on valmistatud termoplastsest polüuretaanist, mille ühes otsas on akrülonitriilbutadieenstüreenist sulgur ja teises otsas silikoonist punnkork. Aplikaator tarnitakse koos manustamisseadmega (steriilne süstal).

Eeltäidetud süstla juurde kuuluvad *luer lock* tüüpi kinnitusmehhanism, rõngastihend ja kattekork. Süstal on pakendatud steriilsesse keeratava korgiga tuubi ja lisaks ümbritsetud ravimkotikesega. Kõik eeltäidetud süstla osad on valmistatud polüpropüleenist, tihendrõngas isopreenist. Lubrikandina kasutatakse silikoonõli. Eeltäidetud süstal tarnitakse koos manustamisseadmega (püsikanüül või torufilter).

Pakendi suurused

Tarnitavate esmaste pakendite arv sõltub esmase pakendi tüübist ja olenevalt kahjustuse suurusest raviks vajaminevast sferoidide hulgast (10...70 sferoidi cm²).

Üks aplikaator mahutab maksimaalselt 60 sferoidi kuni 200 mikrolitris isotoonilises naatriumkloriidi lahuses.

Üks eeltäidetud süstal mahutab maksimaalselt 100 sferoidi kuni 1000 mikrolitris isotoonilises naatriumkloriidi lahuses.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid:

Kui esmane või teisene pakend on kahjustatud, ei ole ravim enam steriilne ning sellisel juhul ei tohi Spheroxit kasutada.

Protseduurist üle jäänud sferoide ei tohi säilitada hilisema kasutamise eesmärgil.

Kasutamata ravimpreparaati ja kogu Spheroxiga kokku puutunud materjali (tahked ja vedelad jäätmed) tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikke jäätmeid vastavalt inimtekkeliste materjalide käitlemise kohalikele juhistele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. juuli 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
SAKSAMAA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
SAKSAMAA

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Spheroksi igas liikmesriigis turule toomist ja kasutama hakkamist peab müügiloa hoidja

kooskõlastama riikliku pädeva asutusega koolituskava sisu ja vormi ning kontrollitud jaotamiskava, sealhulgas teabevahendid, jaotamise korra ja kava kõik muud aspektid.

Koolituskava eesmärk on pakkuda kirurgidele ja teistele tervishoiutöötajatele Spheroxi õige hankimise ja säilitamise, kudede ja vereproovide käsitlemise ja Spheroxi manustamise koolitust.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Spheroxit turustatakse, on kõigil kirurgidel ja teistel tervishoiutöötajatel, kes eeldatavasti hakkavad Spheroxit kasutama, juurdepääs teabematerjalidele, sealhulgas järgmistele:

- Spheroxi ravimi omaduste kokkuvõte;
- koolitusmaterjalid kirurgidele ja teistele tervishoiutöötajatele;
- ravimi määraja kontrollnimekiri.
- **Kirurgide ja teiste tervishoiutöötajate koolitusmaterjal sisaldab järgmisi põhielemente:**
 - Teave Spheroxi kohta, sealhulgas heakskiidetud näidustus, vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele
 - Biopsia võtmise ja verevõtu protseduuri, sh B-hepatiidi, C-hepatiidi, HIV ja süüfilise suhtes analüüsamise vajaduse üksikasjalik kirjeldus
 - Spheroxi manustamise üksikasjalik kirjeldus
 - Patsiendi protseduuriks ettevalmistamine ja protseduurijärgne jälgimine, sh soovitusel biopsia- ja siirdamisjärgse rehabilitatsiooniprogrammi osas
 - Juhised toimetulekuks biopsia ja/või siirdamise ajal/järgselt tekkida võivate kõrvaltoimete või reaktsioonidega
 - Vajadus saada enne (esimest) biopsiaprotseduuri ametlik kinnitus koolituse läbimise kohta
 - Ravimi määraja kontrollnimekirja täitmise tähtsus
- **Ravimi määraja kontrollnimekiri sisaldab järgmisi põhielemente:**
 - Kinnitus, et ravimit saav patsient on õige patsient, kes saab õiget ravimit ravimi omaduste kokkuvõtte järgse heakskiidetud näidustuse kohaselt
 - Juhised patsiendi sobivuse kontrollimiseks, sh vajadus C-hepatiidi, B-hepatiidi, HIV ja süüfilise suhtes kontrollimiseks ja analüüsamiseks
 - Kinnitus implantatsiooniks õige kehapoole kohta
 - Konkreetne viide asjaolule, et patsiendile on selgitatud ravimi kasutamise ja protseduuride kasulikkust ja riske ja ta saab nendest aru
 - Juhised toimetulekuks biopsia ja/või siirdamise ajal/järgselt tekkida võivate kõrvaltoimete või reaktsioonidega

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Spheroxit turustatakse, on olemas tavapärastest riskiminimeerimismeetmetest põhjalikum kontrollisüsteem, mille eesmärk on reguleerida juurdepääsu ravimile. Enne ravi määramist ja ravimi väljastamist peavad olema täidetud järgmised nõuded.

- Patsiendile tuleb teha spetsiifilised analüüsid, et veenduda tema vastavuses rangelt määratletud kliinilistele kriteeriumidele

- Patsient peab kirjalikult kinnitama, et on saanud ravimi kohta teavet ja mõistab seda
- Ravimit turustatakse ainult kvalifitseeritud erikirurgidele, kes on saanud Spheroxi manustamiseks nõutava autoloogsete kondrotsüütide siirdamise alase väljaõppe, mistõttu võib seda kasutada ainult asjakohaselt spetsialiseerunud tervishoiuasutustes
- Meetmed, mis tagavad ravimi jälgitavuse ning patsiendi ja ravimi tuvastatavuse igas ravietapis

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

RAVIMKOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spherox 10...70 sferoidi cm², implantatsioonisuspensioon
maatriksiga seotud autoloogsed inimese kõhrerakkude (kondrotsüütide) sferoidid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ravim sisaldab kindlat hulka maatriksiga seotud autoloogseid inimese kondrotsüütide sferoide vastavalt kahjustuse ulatusele (10...70 sferoidi cm²).

3. ABIAINED

Abiaine: naatriumkloriid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Implantatsioonisuspensioon.

Kui esmane pakend on manustamissüsteem co.fix 150 mm:

{1 või 2} manustamissüsteem{i} co.fix 150 mm, mis sisaldab {sferoidide hulk} sferoidi, steriilses tuubis

Kui esmane pakend on süstal:

1 süstal, mis sisaldab {sferoidide hulk} sferoidi, steriilses tuubis

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intraartikulaarne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni {PP kuu AAAA} {kellaaeg} Kesk-Euroopa aja järgi

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuurivahemikus 1 °C kuni 10 °C, mitte lasta külmuda, mitte kiiritada, mikroobse saastumise vältimiseks ärge avage välispakendit enne kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimrakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimtekkeliste materjalide jäätmete käitlemise kohalikele juhistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Kui esmane pakend on manustamissüsteem co.fix 150 mm:
EU/1/17/1181/001

Kui esmane pakend on süstal:
EU/1/17/1181/002

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Patsiendi nimi, patsiendi ID: {Patsiendi nimi}, {Patsiendi ID}
Partii {Partii number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei rakendata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei rakendata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TUUB MANUSTAMISSÜSTEEMILE CO.FIX 150 MM VÕI SÜSTLALE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Spherox 10...70 sferoidi cm², implantatsioonisuspensioon

2. MANUSTAMISVIIS

Intraartikulaarne.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni {PP kuu AAAA} {kellaaeg} Kesk-Euroopa aja järgi

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

{Patsiendi ID (sh partii number)}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Kui esmane pakend on manustamissüsteem co.fix 150 mm:

{1 või 2} manustamissüsteem{i} co.fix 150 mm, steriilses tuubis.

Kui esmane pakend on süstal:

1 süstal, steriilses tuubis.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

MANUSTAMISSÜSTEEM CO.FIX 150 MM VÕI SÜSTAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Manustamissüsteem co.fix 150 mm:

Spherox 10...70 sferoidi cm², implantatsioonisuspensioon

Süstal:

Spherox 10...70 sferoidi cm², implantatsioonisuspensioon

2. MANUSTAMISVIIS

Intraartikulaarne.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Manustamissüsteem co.fix 150 mm:

Kõlblik kuni: {PP kuu AAAA} {kellaaeg} Kesk-Euroopa aja järgi

Süstal:

Kõlblik kuni: {PP kuu AAAA} {kellaaeg} Kesk-Euroopa aja järgi

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

{Partii number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

{Sferoidide hulk} sferoidi

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Spherox 10...70 sferoidi cm², implantatsioonisuspensioon maatriksiga seotud autoloogsed inimese kõhrerakkude (kondrotsüütide) sferoidid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või füsioterapeudiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Spherox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spheroxi kasutamist
3. Kuidas Spheroxit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spheroxit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Spherox ja milleks seda kasutatakse

Spherox on ravim, mida kasutatakse **põlvekõhre kahjustuste parandamiseks** täiskasvanutel ja noorukitel, kelle liigeses asuvad luud on kasvamise lõpetanud. Kõhrkude on teie luude otstes asuvate liigeste seesmine tugev sile kattekiht. See kaitseb luid ja võimaldab liigestel sujuvalt liikuda. Spheroxit kasutatakse täiskasvanutel või noorukitel, kelle luud on kasvamise lõpetanud, kui põlveliigese kõhr on kahjustatud, näiteks ägeda vigastuse, nagu kukkumise tagajärjel või liigesele avalduvast valest koormusest tingitud pikaajalise kulumise tõttu. Spheroxit kasutatakse kuni 10 cm² suuruste kahjustuste raviks.

Spherox koosneb nn sferoididest. Sferoid on väike pärlitaoline kuulike, mis koosneb teie oma kehast pärit kõhrerakkudest ja kõhrematerjalist. Sferoidide valmistamiseks võetakse pisioperatsiooni käigus ühest teie liigesest väike kõhretükk ja kasvatatakse seda laboratooriumis. Operatsiooni käigus implanteeritakse (istutatakse) sferoidid kõhre kahjustatud piirkonda, kus nad kinnituvad kahjustatud kohale. Aja jooksul parandavad need kahjustuse, moodustades kahjustatud kohale terve ja funktsionaalse kõhre.

2. Mida on vaja teada enne Spheroxi kasutamist

Spheroxit ei tohi kasutada, kui

- luud põlveliigeses ei ole veel kasvamist lõpetanud;
- teil on kaugelearenenud liigese- ja luupõletik, millega kaasneb kahjustatud liigese kahjustus (osteoartriit);
- teil on HIV (AIDSi põhjustav viirus), B-viirushepatiit või C-viirushepatiit.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Spheroxi kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb muid liigeseprobleeme või kui te olete ülekaaluline, sest see võib vähendada protseduuri edukust.

Spherox tuleb eelistatult implanteerida muus osas tervesse liigesesse. Muud liigeseprobleemid tuleb lahendada enne Spheroxi implantatsiooni või selle ajal.

Pärast protseduuri võib tekkida veritsus põlveliigesesse ja võib-olla ka selle ümbrusesse, eeskätt juhul, kui teil on suurenenud kalduvus veritsuste tekkeks või kui veritsust ei õnnestunud protseduuri ajal täielikult peatada. Arst kontrollib eelnevalt, kas teil võib pärast protseduuri tekkida veritsust. Kui see on tõenäoline, antakse teile pärast protseduuri lõpetamist veritsuse tekkeriski vähendavat ravimit.

Taastusravi

Järgige pärast implantatsiooni rangelt taastusravi programmi. **Alustage** alles siis **aktiivse kehalise tegevusega**, kui teie raviarst teile seda ütleb. Liiga varajane ja aktiivne liigutamine võib mõjuda halvasti Spheroxi ravitulemuse kestusele.

Juhtumid, kui Spheroxit ei ole võimalik tarnida

Isegi kui teilt on kõhreproov juba võetud, võib juhtuda, et teid ei saa siiski Spheroxi abil ravida. See võib juhtuda, kui võetud proov ei ole ravimi tootmiseks piisavalt hea kvaliteediga. Teie arst võib valida teile alternatiivse raviviisi.

Lapsed ja noorukid

Spheroxit **ei tohi kasutada** lastel ja **noorukitel**, kellel liigeses asuvad luud ei ole kasvamist lõpetanud.

Muud ravimid ja Spherox

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Spheroxit **ei soovitata** rasedatele ega imetavatele naistele, sest selle manustamine toimub kirurgilise operatsiooni käigus. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi implanteerimiseks vajalik kirurgiline operatsioon mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Taastusravi perioodil võib autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime olla piiratud. Toimige rangelt oma raviarsti või füsioterapeudi ettekirjutuste järgi.

3. Kuidas Spheroxit kasutada

Spheroxi implantatsiooni võib läbi viia ainult spetsiaalse väljaõppe saanud arst tervishoiuasutuses ja seda võib kasutada ainult sellel patsiendil, kelle jaoks see on spetsiaalselt valmistatud.

Ravi Spheroxiga on kaheastmeline protseduur.

1. visiit.

Kõhrekahjustuse hindamine, kõhre koeproovi ja vereproovi võtmine

Esimesel visiidil hindab arst teie põlve kõhrekahjustust diagnostilise operatsiooni käigus. Seda tehakse üldjuhul laparoskoopilisel operatsioonil läbi väga väikeste sisselõigete, kasutades põlve sisse vaatamiseks spetsiaalset instrumenti (artroskoopia).

Kui ravi Spheroxiga teile sobib, võtab arst väikese **kõhreproovi teie liigesest**. Tõenäoliselt võetakse see samast põlveliigesest, mida tuleb ravida. Teie kõhrerakud eraldatakse sellest proovist laboris ja neid kasvatatakse Spheroxi sferoidide tootmiseks. See protsess võtab aega ligikaudu 6...8 nädalat.

2. visiit.

Spheroxi implanteerimine

Spherox implanteeritakse liigese kõhrekahjustusele järgmise operatsiooni käigus. Ka see operatsioon võib olla laparoskoopiline.

Taastusravi

Selleks et teie põlveliiges saaks hästi taastuda, peate te järgima individuaalset taastusravi programmi. See võib kesta kuni üks aasta. Teie raviarst või füsioterapeut juhendab teid.

Väga tähtis! Järgige hoolikalt oma raviarsti või füsioterapeudi soovitusi. Te riskite oma ravi ebaõnnestumisega, kui te ei **pea kinni oma taastusraviplaanist**.

Olge kahjustatud liigest painutades ja sellele koormust rakendades eriti ettevaatlik.

Taastusraviperioodil kasvab liigesele lubatava koormuse suurus järk-järgult. Kui kiiresti see toimub, sõltub teie kahakaalust ja kõhrekahjustuse ulatusest. Sõltuvalt ravitavast põlveliigesest võib teil olla vaja kanda liigesetuge.

Kui teil on lisaküsimusi ravi kohta Spheroxiga, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Pärast Spheroxi implantatsiooni ilmnevad kõrvaltoimed on üldjuhul seotud operatsiooniga. Ravimi või operatsiooniga seotud registreeritud kõrvaltoimed ei olnud enamikul juhtudel tõsised.

Kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest, pöörduge kohe arsti poole:

- ülitundlikkus (allergia) (tekkida võib üks või mitu järgmist sümptomit: naha punetus, turse ravitavas piirkonnas, madal vererõhk, hingamisraskused, keele või kõri paistetuse, nõrk ja kiire pulss, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, peapööritus, minestamine, palavik);
- verehüübe süvaveenis (tekkida võib üks või mitu järgmist sümptomit: jalaturse, valu, jala temperatuuri tõus).

Muud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla järgmine.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10st:

- vedeliku kogunemine põlve
- valu põlves
- põlveturse
- liigse vedeliku kogunemine luuüdisse
- valu

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100st:

- kõhrerakkude suuruse kasv, kõhre pehmenemine. **Võite märgata sümptomeid, nt turset või valu põlve ümbritsevas kudedes.**
- krigin põlves
- põlveliigese blokeerumine
- kõndimisvõime halvenemine
- koemoodustis põlves; kõhre või luu fragment, mis liigub vabalt põlveliigese pilus. **Võite märgata sümptomeid, nt ravitud põlve valutut tugevat turset, äkilist valu või probleeme ravitud põlve liigutamisel.**
- Spheroxi rakud ei jää ellu ega kasva
- põlvekõhre mis tahes kahjustus

- sidemete (ligamentide) kahjustus
- kõõluse põletik
- lihasenõrkus
- valu põlve eesosas või põlvekedras
- ravitud jala turse, mis on tekkinud koevedeliku voolu takistuse tõttu lümfiteedes
- armkoe valu
- kopsuveresoone ummistus
- liigesekapsli sisekihi põletik

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- luukoe moodustumise häired, luukoe kärbumine, luukoe moodustumine väljaspool luustikku.
Võite märgata sümptomeid, nt turset või valu põlve ümbritsevates kudedes.
- põletik implanteerimiskohas
- bakterite või seente põhjustatud põlveliigesepõletik
- luualuse koe ja ümbritseva kõhre osaline või täielik eraldumine
- bakterite või seente põhjustatud luuüdi põletik
- bakterite või seente põhjustatud naha ja/või pehmete kudede põletik
- pehmete kudede põletiku tagajärjel valu põlvekedra all
- veenipõletik koos verehüüvete moodustumisega nahapinna lähedal (sümptomid on näiteks punetus ja/või kuumatunne nahal piki veeni kulgu, valulikkus, valu)
- haavaparanemise tüsistus ravitud piirkonnas
- sulgunud haava uuesti avanemine
- verevalumid

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st):

- ebamugavustunne

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata

- liigse armkoe moodustumine põlveliigeses ja/või ümbritsevates pehmetes kudedes
- kopsunakkus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või füsioterapeudiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Spheroxit säilitada

Meditšiinitöötajad säilitavad seda ravimit hoolikalt haiglas, kus teile ravimit manustatakse, ning neile antud säilitamisjuhised on järgmised:

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast märget „Kõlblik kuni:”.

Hoida ja transportida külmas (1 °C kuni 10 °C).

Mitte lasta külmuda. Mitte kiiritada.

Mikroobse saastumise vältimiseks ärge avage välispakendit enne kasutamist.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Spherox sisaldab

- Spheroxi toimeaineks on sferoidid, mis koosnevad teie oma kehast pärit kõhrerakkudest ja kõhrematerjalist.
Spherox sisaldab 10...70 sferoidi cm² kõhrekahjustuse pindala kohta.
- Teine koostisosa on naatriumkloriid, mis toimib transpordikeskkonnana.

Kuidas Spherox välja näeb ja pakendi sisu

Implantatsioonisuspensioon.

Spheroxit kasutatakse kõhrekahjustuse taastamiseks ja see sisaldab nn sferoidide, mis koosnevad elusatest kõhrerakkudest ja mitterakulisest materjalist. Sferoidid sarnanevad väikeste valgete või kollakate pärlitega. Neid transporditakse läbipaistvas värvitus vedelikus. Spherox tarnitakse arstile kasutusvalmis mahutis. Mahutiks võib olla süstal või spetsiaalne co.fix manustamissüsteem, mis on 150 mm pikkuse varrega kateeter (peenike voolik).

Aplikaator co.fix 150 on pakendatud steriilsesse tuubi ja lisaks ümbritsetud kotiga.

Eeltäidetud süstal on pakendatud steriilsesse tuubi ja lisaks ümbritsetud kotiga.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.