

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Spherox vefjalyf, dreifa, 10-70 kúlur/cm²

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Kúlur (spheroids) úr samgena brjósksfrumum manna á netju til ísetningar í vef, leystar upp í jafnþrýstinni natríumklóríðlausn.

2.2 Innihaldslýsing

Kúlurnar eru kúlulaga frumuþyrpingar úr samgena brjósksfrumum manna, ræktuðum *ex vivo* og sjálfmynduðu utanfrumuefni.

Hver áfyllt sprauta eða áhald inniheldur tiltekinn fjölda af kúlum í samræmi við stærð skemmdarinnar (10-70 kúlur/cm²) sem á að meðhöndla.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Vefjalyf, dreifa.

Hvítar eða gulleitar kúlur úr samgena brjósksfrumum á netju í tærri, litlausri lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Viðgerðir á brjóskskemmdum í liðum ásamt einkennum, í lærleggshnúfu (femoral condyle) og í hnéskei (ICRS [International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society] stig III eða IV), þegar skemmdir eru allt að 10 cm² að stærð hjá fullorðnum og unglingum með lokaða vaxtarlínu í viðkomandi lið.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Spherox er einungis ætlað til samgena notkunar. Gjöf þess verður að vera í höndum sérhæfðs bæklunarlæknis og fara fram á sjúkrastofnun.

Skammtar

10-70 kúlur eru notaðar á hvern fersentimetra skemmdar.

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Spherox hjá sjúklingum eldri en 50 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Spherox hjá börnum og unglingum sem eru enn með opna vaxtarlínu í viðkomandi lið. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í lið.

Spherox er gefið sjúklingum með ísetningu í vef í lið.

Meðferðin með Spherox er tveggja þrepa ferli.

Í fyrsta þrepinu þarf að framkvæma vefjasýnatöku við skurðaðgerð (helst liðspeglun eða minniháttar liðskurð). Meta skal skemmdina og stærð hennar í brjóskenningu eins nákvæmlega og hægt er við liðspeglun eða liðskurð. Eftir töku vefjasýnis eru brjóskenningar ræktaðar á framleiðslustaðnum þangað til þær mynda kúlur sem mynda Spherox. Ferlið tekur um 6 til 8 vikur.

Í öðru þrepinu þarf að framkvæma ísetningu í vef við skurðaðgerð (helst liðspeglun eða minniháttar liðskurð). Nauðsynlegt er að fjarlægja dauðan vef af skemmdinni. Ekki má skemma neðanbrjóskenningu. Kúlurnar koma fyrir í áfylltri sprautu eða áhaldi (lengd 150 mm (co.fix 150)). Kúlunum skal koma fyrir í jöfnu lagi á skemmda svæðinu og ef á þarf að halda skal dreifa þeim yfir allt skemmda svæðið með skurðlæknaáhöldum. Kúlurnar límast við skemmda svæðið á innan við 20 mínútum. Eftir það má loka skurðarsárinu án þess að hylja meðhöndlaða svæðið frekar (t.d. með beinhimnuflípa; netju) eða festa kúlurnar með fíbrínlími. Nota má meðferð fyrir allt að 10 cm² stórar skemmdir á bæði stakar og samliggjandi skemmdir (heildarsvæði).

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með Spherox þurfa að fara í sérstaka endurhæfingu (sjá kafla 4.4). Endurhæfingin getur tekið allt að eitt ár, en það fer eftir tilmælum læknisins.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning og meðhöndlun Spherox.

4.3 Frábendingar

- Sjúklingar sem ekki eru með fyllilega lokaða vaxtarlínu í viðkomandi lið.
- Frumkomin (útbreidd) slitgigt.
- Langt gengin slitgigt í viðkomandi lið (meiri en stig II samkvæmt Kellgren og Lawrence).
- Sýking af völdum lifrabólguveiru B (HBV), lifrabólguveiru C (HCV) eða HIV I/II.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Uppfylla þarf kröfur um rekjanleika frummiðaðra hátæknimeðferðarlyfja. Til þess að tryggja rekjanleika skal heiti lyfsins, lotunúmerið og nafn sjúklingsins sem fær meðferðina vera geymt í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Samgena notkun

Spherox er eingöngu ætlað til samgena notkunar og ekki má undir neinum kringumstæðum gefa það öðrum sjúklingi en gjafa. Ekki má gefa Spherox ef upplýsingarnar á áletrun lyfsins og sendingarskjölunum passa ekki við auðkenni sjúklingsins. Einnig þarf að athuga pöntunarnúmerið (lotunúmerið) á innri umbúðunum fyrir gjöf.

Almennt

Ekki má nota Spherox ef innri eða ytri umbúðir eru skemmdar og því ekki sæfðar.

Ekki er mælt með notkun Spherox hjá sjúklingum með brjóskskemmdir annars staðar en í hnélið. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Spherox hjá sjúklingum með brjóskskemmdir annars staðar en í lærleggshnúfu eða hnéskel. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Varúðarreglur við notkun

Fresta skal meðferð hjá sjúklingum með staðbundnar eða bráðar bólgur og þeim sem hafa nýlega fengið sýkingar í bein eða liði þar til bati sýkingar hefur verið staðfestur.

Sjúklingar voru útilokaðir frá lykilrannsóknnum á Spherox ef þeir sýndu merki um langvinna bólgusjúkdóma.

Samhliða kvillar í liðum á borð við snemmkomna slitgigt, skemmdir í beini neðan brjósks, óstöðugleika í lið, skemmdir í liðböndum eða liðþófa, óeðlilega þyngdardreifingu í lið, skekkju inn á við (varus) eða út á við (valgus), skekkju eða óstöðugleika í hnéskei og efnaskipta-, bólgu-, ónæmis- eða æxlissjúkdóma í viðkomandi lið eru þættir sem kunna að valda vandamálum. Ómeðhöndlaður bjúgur í beini í tengslum við brjóskskemmdina sem á að meðhöndla kann að skaða árangurinn af aðgerðinni. Ef mögulegt er skal leiðrétta kvilla í liðum fyrir eða í síðasta lagi samtímis ísetningu Spherox í vef.

Við ákvörðun meðferðar á skemmdum sem snúa hvor að annarri (meinsemdir sem liggja hvor á móti annarri og eru stærri en sem nemur ICRS stigi II) þarf að taka mið af skörun og staðsetningu skemmdarinnar í liðnum.

Liðblæðing eftir aðgerð á sér einkum stað hjá sjúklingum með tilhneigð til blæðingar eða þar sem illa gengur að hemja blæðingu við skurðaðgerð. Skima skal fyrir blóðstöðvandi virkni sjúklingsins fyrir skurðaðgerð. Gefa skal lyf sem koma í veg fyrir segamyndun í samkvæmt gildandi leiðbeiningum á hverjum stað.

Ekki er mælt með notkun Spherox hjá sjúklingum með offitu.

Endurhæfing

Eftir ísetningu í vef skal sjúklingur fylgja viðeigandi endurhæfingaráætlun. Hefja skal hreyfingu að nýju samkvæmt ráðleggingum læknisins. Það að stunda hreyfingu of snemma og af of miklum krafti getur skaðað ígræðsluna og stýtt klínískan ávinning af Spherox.

Nauðsynlegt er að tryggja að viðeigandi endurhæfing fari fram eftir ísetningu í vef (einkum hjá sjúklingum sem haldnir eru geðröskunum eða fíkn).

Tilfelli þar sem ekki má afhenda Spherox

Ef framleiðsla kúlanna hefur mistekist eða ef viðmiðanir um losun eru ekki uppfylltar, t.d. ef vefjasýni er ófullnægjandi að gæðum, má ekki afhenda lyfið. Lækninum verður gert viðvart um það tafarlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Staðbundin notkun sýklalyfja eða sótthreinsandi efna kunna að valda eiturverkunum á liðbrjósk og ekki er mælt með því að Spherox komist í beina snertingu við slík efni.

Í lykilrannsóknnum á Spherox voru sjúklingar útilokaðir ef þeir höfðu fengið lyfjameðferð með barksterum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um útsetningu fyrir samgena brjósksfrumum eða kúlum úr samgena brjósksfrumum á meðgöngu.

Þar sem Spherox er notað til þess að lagfæra brjóskskemmdir í liðum og er því sett í vef meðan á skurðaðgerð stendur er það ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Þar sem Spherox er notað til þess að lagfæra brjóskskemmdir í liðum og er því sett í vef meðan á skurðaðgerð stendur er það ekki ætlað til notkunar við brjóstagjöf.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif meðferðar með Spherox á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Skurðaðgerðin (þ.e. vefjasýnataka og ísetning Spherox í vef) mun hafa mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðan á endurhæfingartímabilinu stendur getur hæfni til að aka og stjórna vélum einnig verið takmörkuð vegna takmarkaðrar hreyfigetu. Því skulu sjúklingar ráðfæra sig við lækinn sem hefur umsjón með meðferðinni og fylgja ráðleggingum hans nákvæmlega.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar liggja fyrir um aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og rannsókn án inngríps hjá unglingum, auk reynslu eftir markaðssetningu. Meðan á meðferð stendur með Spherox er hugsanlegt að aukaverkanir komi fram í tengslum við skurðaðgerðina (ísetningu í vef) eða í tengslum við Spherox.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í tengslum við Spherox eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 1 hér að neðan: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í tengslum við Spherox

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög sjaldgæfar	Húðbeðsbólga beinbólga
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmi
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Bjúgur í beinmerg vökvæðun í liðum liðverkir þroti í liðum
	Sjaldgæfar	Brjóskmeyra Hljóð í liðum læsing í liðamótum hálahimnubelgur brjóskkvilli

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkun
		hálahimnubólga liðmús
	Mjög sjaldgæfar	Beinklökkvi beindrep beingaddarmyndun sýkingarliðbólga
	Tíðni ekki þekkt	Örvefsmyndun í lið
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Verkir
	Sjaldgæfar	Röskun á göngulagi
	Sjaldgæfar	Vefjaauki missir ígrædds líffæris
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mjög sjaldgæfar	Laglosun ígræðis sýking á ígræðslustað bólga í hnékletti

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Laglosun ígræðis

Laglosun ígræðis lýsir sér þannig að myndaður vefur losnar að hluta til eða að fullu af beini neðan brjósks og umlykjandi brjóski. Full laglosun ígræðis er alvarlegur fylgikvilli og honum geta fylgt verkir. Áhættuþættir eru einkum skortur á meðferð við samhliða sjúkdómum, svo sem óstöðugleika í liðum, eða ef ekki er farið eftir endurhæfingaráætluninni.

Vefjaauki

Vart getur orðið við vefjaauka á ígræðslustað ásamt einkennum meðan á meðferð stendur með Spherox og það getur valdið verkjum.

Aukaverkanir í tengslum við skurðaðgerðina:

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir sem taldar eru vera í tengslum við skurðaðgerðina meðan á klínískum rannsóknum stóð og/eða þær eru sjálfsprottnar:

- SOC Líffæraflokkurinn sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: lungnabólga (tíðni ekki þekkt)
- SOC Líffæraflokkurinn æðar: vessabjúgur (sjaldgæfar), segabláæðabólga (mjög sjaldgæfar), segamyndun í djúpláðum (sjaldgæfar), margúll (mjög sjaldgæfar)
- SOC Líffæraflokkurinn öndunarfæri, brjósthol og miðmæti: lungnasegarek (sjaldgæfar)
- SOC Líffæraflokkurinn húð og undirhúð: verkur í öri (sjaldgæfar)
- SOC Líffæraflokkurinn stoðkerfi og bandvefur: vökvasöfnun í liðum (algengar), liðverkir (algengar), þroti í liðum (algengar), sinarbólga (sjaldgæfar), slappleiki í vöðvum (sjaldgæfar), álagseinkenni við hnéskel (sjaldgæfar), beindrep (mjög sjaldgæfar), hálahimnubólga (sjaldgæfar), liðmús (sjaldgæfar)
- SOC Líffæraflokkurinn almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: verkir (algengar), röskun á göngulagi (sjaldgæfar), óþægindi (mjög sjaldgæfar)
- SOC Líffæraflokkurinn áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar: tognad liðband (sjaldgæfar), fylgikvilli tengdir saumum (mjög sjaldgæfar), opnun sárs (mjög sjaldgæfar)

Skráðar aukaverkanir sem tengjast lyfinu og skurðaðgerðum voru í flestum tilfellum ekki alvarlegar.

Börn

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum svipaðar að tíðni og gerð og hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í þeim tilvikum þar sem notað var mun meira magn en ráðlagður skammtur (allt að 170 kúlur/cm² í rannsókn sem hafin var af rannsakanda og með 12 mánaða eftirfylgnitímabili) varð ekki vart við nein neikvæð áhrif.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við sjúkdómum í stoðkerfi, ATC-flokkur: M09AX02

Verkunarháttur

Ísetning samgena brjósksfrumna í vef (ACI) byggist á útdrætti brjósksfrumna sjúklings úr heilbrigðu brjóski, rækta þær *in vitro* og framkvæma síðan ísetningu í vef brjóskskemmdarinnar. Spherex er ræktað og sett í vef í formi þrívíddar kúlna.

Verkun

Síðan 2004 hefur Spherex eingöngu verið í boði fyrir tiltekna sjúklinga til meðferðar á brjóskskemmdum sem eru skilgreindar á Outerbridge stigi 3 eða 4 eða á ICRS stigi III eða IV (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Flestir sjúklingar voru meðhöndlaðir vegna brjóskskemmda í hné.

Greining var framkvæmd á Spherex í framsýnni, slembiraðaðri, opinni, fjölsetra II. stigs klínískri rannsókn án samanburðar þar sem þátt tóku 75 sjúklingar með staðbundnar brjóskskemmdir (ICRS stig III eða IV) í hné af stærðinni 4-10 cm². Tuttugu og fimm sjúklingar fengu 10-30 kúlur/cm² skemmdar, 25 fengu 40-70 kúlur/cm² skemmdar og 25 fengu 3-7 kúlur/cm² skemmdar. Meðferðarþýðið (ITT) var 73 sjúklingar. Meðalaldur sjúklinga var 34 ár (á bilinu 19 til 48 ára) og meðal líkamsþyngdarstuðull (BMI) var 25,2. Í öllum skammtahópunum þremur varð vart við verulega framför ($\alpha < 0,05$) samkvæmt KOOS stigi (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) eftir 12, 24, 36, 48 og 60 mánuði samanborið við það sem var fyrir meðferð. Hjá „öllum skammtahópunum“ hækkaði heildar KOOS stig á fyrsta árinu eftir meðferð úr $57,0 \pm 15,2$ í $73,4 \pm 17,3$ á kvarða frá 0 (versta) til 100 (besta) og það hélt áfram að hækka örlítið og náði $74,6 \pm 17,6$ eftir 18 mánuði, $73,8 \pm 18,4$ eftir tvö ár, $77,0 \pm 17,8$ eftir þrjú ár, $77,1 \pm 18,6$ eftir fjögur ár og $76,9 \pm 19,3$ við lokaeftirfylgni eftir fimm ár. Umfang breytinganna milli skammtahópanna var svipað og greining milli hópanna þriggja (með pörum) sýndi að enginn klínískt marktækur munur var á milli hópanna. Aðrir kvarðar varðandi sjúklinga, t.d. International Knee Documentation Committee (IKDC; huglægt mat á hné) og Lysholm sýndu einnig verulega framför eftir 12, 24, 36, 48 og 60 mánuði samanborið við gildi fyrir meðferð.

Niðurstöður segulómunar (MRI) í samræmi við MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) kvarðann (0 = verstu niðurstöður; 100 = bestu niðurstöður) sýndu framför á fyrstu 60 mánuðunum úr 59,8 við komu 2 (3 mánuðum eftir meðferð) upp í 75,0 stig hjá hópi sjúklinga sem fékk 3-7 kúlur/cm² skemmdar, úr 64,5 við komu 2 upp í 76,4 stig hjá hópi sjúklinga sem fékk skammtinn 10-30 kúlur/cm² skemmdar, og úr 64,7 við komu 2 upp í 73,6 stig hjá hópi sjúklinga sem fékk skammtinn 40-70 kúlur/cm² skemmdar.

Auk þess var framkvæmd fjölsetra, framsýn, slembiröðuð III. stigs klínísk samanburðarrannsókn. Markmið rannsóknarinnar var að bera saman verkun og öryggi meðferðar á brjóskskemmdum (1 til

innan við 4 cm²) í lærleggshnúfu (femoral condyle) hnjáliðar með Spherox og örsprunguskurðaðgerð á 5 ára tímabili. Lykilupplýsingar varðandi verkun voru byggðar á milligreiningu 12 mánuðum eftir meðferðina. Aukaleg tölfræðimöt voru framkvæmd 24, 36, 48 og 60 mánuðum eftir meðferð.

Skipt var í meðferðarhópana jafnt eftir stærð, lýðfræðiupplýsingum og sögu um sjúkdóma. Greiningarþýðið var 102 sjúklingar (41 konur, 61 karlar) sem voru 37 ára að meðaltali (á bilinu frá 18 til 49 ára) með meðal líkamsþyngdarstuðulinn (BMI) 25,8. Skemmdir voru á stærðarbilinu 0,5 til 4 cm². ICRS stig voru að mestu IV A og síðan IIIB og IIIA (56, 22 og 10 sjúklingar, í þessari röð). Enginn sjúklinganna hafði áður fengið meðferð við skemmdum með örsprunguskurðaðgerð minna en einu ári fyrir skimun.

Mat á „KOOS heildarstigi“ hjá meðferðarþýðinu að báðar meðferðir sýndu tölfræðilega marktæka framför samanborið við grunnildi (daginn fyrir liðspeglun). Hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Spherox jókst meðal KOOS heildarstig (á skalanum 0-100 ± SD) úr 56,6 ± 15,4 við grunnildi í 81,5 ± 17,3 þegar 24 mánuðir voru liðnir eftir meðferð. Hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með örsprunguskurðaðgerð jókst meðal KOOS heildarstig úr 51,7 ± 16,5 í 72,6 ± 19,5 eftir 24 mánuði ($p < 0,0001$ í báðum meðferðarhópum). Hvað millihópagreininguna varðar stóðst meðferð með Spherox jafngildispróf samanborið við örsprunguskurðaðgerð (Δ af 6,1 með neðra mark CI sem jafngildir -0,4 við mat eftir 24 mánuði).

Niðurstöður við síðari tímapunkta voru í samræmi við þessar upplýsingar. Eftir 60 mánaða eftirfylgni var KOOS heildarstig 84,5 ± 16,1 í kjölfar meðferðar með Spherox samanborið við 75,4 ± 19,6 í kjölfar örsprunguskurðaðgerðar. Ekki var verulegur munur milli meðferðarhópanna tveggja á heildar MOCART stigum 3, 12, 18, 24 þar til 60 mánuðum eftir meðferð.

IKDC undirkvarðinn, niðurstöður IKDC *Current Health Assessment Form* og aðlagð Lysholm stig sýndu einnig framför á heildina litið frá grunnildi hjá báðum meðferðarhópum og reyndust niðurstöðurnar vera örlítið tölulega betri hjá hópnum sem fékk Spherox án þess að það væri tölfræðilega marktækt.

Börn

Greining fór fram á Spherox í opinni, fjölsetra eftirlitsrannsókn án inngrips hjá 60 unglingum með lokaðar vaxtarlínur, á aldrinum 15 til < 18 ára og með staðbundna brjóskgalla (ICRS stig III eða IV) í hné af stærðinni 0,75 – 12,00 cm². Meðalaldur sjúklinga var 16,5 ár (á bilinu 15 til 17 ára) og meðal líkamsþyngdarstuðull (BMI) var 23,9. Meðalgildi (staðalfrávik) eftirfylgnitíma var skilgreint sem tímabilið milli ígræðsludagsetningar og dagsetningar komu í eftirfylgni samkvæmt skráningu læknis og var 48,4 (19,5) mánuðir. Meðalgildi (staðalfrávik) heildar KOOS-skors hjá börnum við eftirfylgni var 75,5 (18,2). Niðurstöður segulómunar samkvæmt MOCART-skorunarkefinu (0 = versta niðurstaða; 100 = besta niðurstaða) við eftirfylgni voru að meðalgildi (staðalfrávik) 74,9 (18,5) og voru á bilinu að lágmarki 30 til að hámarki 100.

5.2 Lyfjahlvörf

Vegna eðlis og tilætlaðar klínískrar notkunar Spherox eiga hefðbundnar rannsóknir á lyfjahlvörfum, frásogi, dreifingu, umbrotum og brotthvarfi ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Kúlur sem voru framleiddar *ex vivo* voru græddar í mýs (ísetning kúlna úr brjóskvef manna í vef undir húð) eða smágrísi (samgena kúlur settar í brjósskemmdir). Ekki varð vart við nein merki um bólgu, liðslímubólgu, sýkingar, höfnun, vefjaauka eða eiturvekun á ónæmiskerfi, æxlismyndun eða dreifingu (biodistribution).

Rannsókn á dreifingu og æxlismyndun hjá NSG músunum, í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir, sýndi engin merki um dreifingu og/eða færslu frá ísettum kúlum úr mönnum. Enginn grunur lék á um mögulega æxlismyndun eða aukið algengi æsla af völdum ísettra kúlna. Í rannsókn á kindum varð heldur ekki vart við lífdreifingu eftir inndælingu kúlna í hnélið.

Þetta gefur til kynna að notkun kúlanna hjá mönnum sé án áhættu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

72 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við hitastig á milli 1°C og 10°C.

Má ekki frjósa.

Má ekki geisla.

Ekki skal opna ytri umbúðir fyrir notkun svo unnt sé að koma í veg fyrir örverumengun.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Kúlurnar koma fyrir í áhaldi eða áfylltri sprautu sem eru innri umbúðirnar.

Áhaldinu (lengd 150 mm (co.fix 150)) er pakkað í sæfða túpu og að auki er annar posi utan um hana. Túpan inniheldur að hámarki tvær co.fix 150. Leggur áhaldsins er úr hitadeigu pólýúretani, með innsiglisstabba úr akrýlonítríl bútaðín stýreni öðrum megin og sílíkontappa hinum megin. Áhaldið er afhent með skömmunartæki (sæfðri sprautu).

Áfyllta sprautan er með luer læsingu, þéttihring og hlífðarloki. Henni er pakkað í sæfða túpu með skrúfloki og að auki er annar posi utan um hana. Allir hlutar áfylltu sprautunnar eru úr pólýprópýleni en þéttihringurinn úr ísópreni. Sílíkonolía virkar sem smurefni. Áfyllta sprautan er afhent með skömmunartæki (innbyggðri dælu eða síulegg).

Pakkningastærðir

Afhentur fjöldi innri umbúða fer eftir tegund innri umbúða og nauðsynlegum fjölda kúlna fyrir tilgreinda stærð skemmdar (10-70 kúlur/cm²).

Eitt áhald inniheldur að hámarki 60 kúlur í rúmmáli sem nemur allt að 200 míkrólítrum af jafnþrýstinni natríumklóríðlausn.

Ein áfyllt sprauta inniheldur að hámarki 100 kúlur í rúmmáli sem nemur allt að 1.000 míkrólítrum af jafnþrýstinni natríumklóríðlausn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið:

Ef innri eða ytri umbúðirnar eru skemmdar og því ekki sæfðar skal ekki nota Spherox.

Ekki má geyma kúlur sem eftir verða til síðari notkunar.

Meðhöndla skal og farga öllum lyfjaleifum og öllu efni sem hefur komist í snertingu við Spherox (föstum og fljótandi úrgangi) sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun efnis sem unnið er úr mönnum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júlí 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. apríl 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG >FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
ÞÝSKALAND

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
ÞÝSKALAND

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Spherox er markaðssett og notað í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi við þar til bært yfirvald í landinu um innihald og framsetningu áætlunar fyrir þjálfun og áætlunar um eftirlit með dreifingu, þar með talið samskiptamiðla, dreifingarleiðir og öll önnur atriði er varða áætlunina.

Fræðsluáætlunin miðar að því að veita skurðlæknum og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum þjálfun um rétt innkaup, geymslu og meðhöndlun vefja- og blóðsýna og notkun Spherox.

Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju aðildarríki þar sem Spherox er markaðssett að allir skurðlæknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn, sem gert er ráð fyrir að noti Spherox, hafi aðgang að fræðsluefninu, m.a:

- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Spherox
- Efni til þjálfunar fyrir skurðlækna og aðra heilbrigðisstarfsmenn
- Gátlista fyrir þann sem ávísar lyfinu
- **Þjálfunarefni fyrir skurðlækna og aðra heilbrigðisstarfsmenn** skal hafa að geyma eftirfarandi lykilatriði:
 - Upplýsingar um Spherox, þar með talið samþykkt ábendingu samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs
 - Ítarlega lýsingu á aðferð við vefjasýnatöku og blóðsöfnun, þ.m.t. nauðsyn þess að prófa fyrir lifrabólgu B, lifrabólgu C, HIV og sárasótt
 - Ítarlega lýsingu á notkun Spherox
 - Undirbúning sjúklings fyrir aðgerðina og eftirlit að henni lokinni, þ.m.t. ráðleggingar um endurhæfingaráætlun eftir vefjasýnatöku og eftir ígræðslu
 - Leiðbeiningar um meðhöndlun aukaverkana eða viðbragða sem gætu komið fram við/eftir vefjasýnatöku og/eða ígræðslu
 - Þörf fyrir að staðfesta formlega að þjálfunin hafi farið fram fyrir (fyrstu) vefjasýnatökuna
 - Mikilvægi þess að fylla út gátlistann fyrir þann sem ávísar lyfinu
- **Gátlistinn fyrir þann sem ávísar lyfinu** skal hafa að geyma eftirfarandi lykilatriði:
 - Staðfestingu á því að sjúklingurinn sem fær lyfið sé réttur sjúklingur sem fær rétt lyf við samþykkt ábendingu samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs
 - Leiðbeiningar um hæfi sjúklings, þ.m.t. þörf fyrir skimun og prófun fyrir lifrabólgu B, lifrabólgu C, HIV og sárasótt
 - Staðfestingu á að ígræðsla sé réttum megin
 - Sérstaka tilvísun um að sjúklingurinn hafi verið upplýstur og að hann skilji ávinning og áhættu sem fylgir lyfinu og þeim aðgerðum sem því fylgja
 - Leiðbeiningar um meðhöndlun aukaverkana eða viðbragða sem gætu komið fram við/eftir vefjasýnatöku og/eða ígræðslu

Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju aðildarríki þar sem Spherox er markaðssett, kerfi sem miðar að því að hafa eftirlit með aðgangi að lyfinu umfram það eftirlit sem tryggt er með hefðbundnum aðgerðum til að lágmarka áhættu. Eftirfarandi kröfur verður að uppfylla áður en lyfinu er ávísað og það afgreitt:

- Sérstakar rannsóknir á sjúklingi til að tryggja að farið sé eftir ströngum skilgreindum klínískum viðmiðum

- Sjúklingur skal staðfesta skriflega að hafa tekið við og skilið upplýsingar um lyfið
- Lyfið verður aðeins tiltækt hæfum og sérhæfðum skurðlækni sem fengið hefur þjálfun í ísetningu samgena brjóskfrumna í vef (ACI) með Spherox og takmarkast því við viðeigandi sérhæfðar sjúkrastofnanir.
- Aðgerðir til að tryggja rekjanleika lyfsins og tryggja að hægt sé að bera kennsl á sjúklinginn og lyfið í hverju skrefi.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Posi

1. HEITI LYFS

Spherox vefjalyf, dreifa, 10-70 kúlur/cm²,
kúlur úr samgena brjóskfrumum manna á netju

2. VIRK(T) EFNI

Þetta lyf inniheldur tiltekið magn af kúlum úr samgena brjóskfrumum manna á netju, byggt á stærð skemmdarinnar (10-70 kúlur/cm²).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Vefjalyf, dreifa.

Ef innri umbúðirnar eru co.fix 150 mm skömmunarkerfi:

{1 eða 2} co.fix 150 mm skömmunarkerfi sem inniheldur/innihalda {fjöldi kúlna} kúlur í sæfðri túpu

Ef innri umbúðirnar eru sprauta:

1 sprauta sem inniheldur {fjöldi kúlna} kúlur í sæfðri túpu

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í lið.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {DD mánuður ÁÁÁÁ} kl. {klst.} að Mið-Evróputíma (CET)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið á milli 1°C og 10°C, má ekki frjósa, má ekki geisla og ekki skal opna ytri umbúðir fyrir notkun svo unnt sé að koma í veg fyrir örverumengun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum. Farga þarf lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun á úrgangi efnis sem unnið er úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CO.DON GmbH, Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig, Þýskaland
sími: +49 341 99190 200, bréfasími: +49 341 99190 309, netfang: info@codon.de

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Ef innri umbúðirnar eru co.fix 150 mm skömmunarkerfi:
EU/1/17/1181/001

Ef innri umbúðirnar eru sprauta:
EU/1/17/1181/002

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Pt Name, Pt ID: {Nafn sjúklings}, {Auðkenni sjúklings}
Lotunr. {Lotunúmer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
TÚPA FYRIR CO.FIX 150 MM SKÖMMTUNARKERFI EÐA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Spherox vefjalyf, dreifa, 10-70 kúlur/cm²

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í lið

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {DD mánuður ÁÁÁÁ} kl. {klst.} að Mið-Evróputíma (CET)

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

{Auðkenni sjúklings (ásamt lotunúmeri)}

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

Ef innri umbúðirnar eru co.fix 150 mm skömmunarkerfi:
{1 eða 2} co.fix 150 mm skömmunarkerfi í sæfðri túpu

Ef innri umbúðirnar eru sprauta:
1 sprauta í sæfðri túpu

6. ANNÆÐ

Einungis til samgena notkunar.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

CO.FIX 150 MM SKÖMMTUNARKERFI EÐA SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

co.fix 150 mm skömmtunarkerfi:

Spherox vefjalyf, dreifa, 10-70 kúlur/cm²

Sprauta:

Spherox vefjalyf, dreifa, 10-70 kúlur/cm²

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í lið

3. FYRNINGARDAGSETNING

co.fix 150 mm skömmtunarkerfi:

Fyrnist {DD mánuður ÁÁÁÁ} kl. {klst.} að Mið-Evróputíma

Sprauta:

Fyrnist {DD mánuður ÁÁÁÁ} kl. {klst.} að Mið-Evróputíma

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

{Lotunúmer}

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

{Fjöldi kúlna} kúl.

6. ANNAÐ

Einungis til samgena notkunar.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Spherox vefjalyf, dreifa, 10-70 kúlur/cm²,
kúlur úr samgena brjósksfrumum manna á netju

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða sjúkrahjálfa vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Spherox og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Spherox
3. Hvernig nota á Spherox
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Spherox
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Spherox og við hverju það er notað

Spherox er lyf sem notað er til þess að **gera við skemmdir á brjóska í hné** hjá fullorðnum og unglingum ef beinin í liðnum hafa lokið vexti. Brjóska er hart, slétt lag innan í liðum, á endum beina. Það verndar beinin og gerir liðamótum kleift að virka á eðlilegan hátt. Spherox er notað hjá fullorðnum og unglingum ef beinin í liðnum hafa lokið vexti þegar brjóska í hnéliðnum er skemmt, til dæmis af völdum bráðs áverka svo sem falls eða langvarandi slits vegna rangs þyngdarálags á liðinn. Spherox er notað til að meðhöndla skemmdir sem eru allt að 10 cm² að stærð.

Spherox kemur fyrir sem kúlur. Kúlan líkist lítilli perlu og er úr brjósksfrumum og brjóskefni sem fengið var úr þínum eigin líkama. Til þess að búa til kúlurnar er gerð minni háttar aðgerð til þess að taka lítið brjósksýni úr hluta eins liðar og síðan er það ræktað á rannsóknarstofu til þess að búa til lyfið. Kúlurnar eru settar á svæðið þar sem brjóska er skemmt með skurðaðgerð og þær festast við skemmda hlutann. Síðan er ætlast til þess að þær geri við skemmdina með því að mynda heilbriggt og starfhæft brjóska með tímanum.

2. Áður en byrjað er að nota Spherox

Ekki má nota Spherox ef

- beinin í hnéliðnum hafa ekki lokið vexti
- þú ert með langt gengna bólgu í liðum og beinum ásamt skemmd í viðkomandi lið (slitgigt)
- þú er með sýkingu af völdum HIV (veiru sem veldur alnæmi), lifrabólguveiru B eða lifrabólguveiru C

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Spherox er gefið ef um er að ræða aðra kvilla í liðum eða yfirþyngd þar sem slíkt getur dregið úr árangri aðgerðarinnar.

Ákjósanlegast er að setja Spherox í lið sem er að öðru leyti heilbrigður. Lagfæra skal aðra kvilla í liðum fyrir eða samtímis ísetningu Spherox í vef.

Eftir meðferðina geta blæðingar í hnélið og hugsanlega í nærliggjandi svæði komið fyrir, einkum ef þú ert með aukna blæðingartilhneigingu eða ef ekki er hægt að stöðva blæðingu að fullu meðan á meðferð

stendur. Læknirinn mun athuga fyrirfram hvort hætta sé á að þú fái blæðingar eftir meðferðina. Ef sú er raunin, færðu lyf til að minnka líkur á blæðingum eftir meðferðina.

Endurhæfingaráætlun

Fylgdu endurhæfingaráætluninni nákvæmlega eftir ísetningu í vef. **Aðeins** skal hefja **hreyfingu** á ný **þegar** læknirinn **gefur fyrirmæli um það**. Það að stunda kraftmikla hreyfingu of snemma getur dregið úr ávinningi og endingu Spherox.

Önnur tilvik þar sem ekki má afhenda Spherox

Jafnvel þótt búið sé að taka brjósksýni getur það gerst að ekki sé hægt að meðhöndla þig með Spherox. Þetta getur gerst vegna þess að sýnið sem tekið var er ekki nægilega gott til að hægt sé að framleiða lyfið. Hugsanlegt er að læknirinn þurfi að velja aðra meðferð fyrir þig.

Börn og unglingar

Spherox **má ekki nota** handa börnum eða unglingum ef beinin í liðnum hafa ekki lokið vexti.

Notkun annarra lyfja samhliða Spherox

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Spherox er **hvorki ætlað til notkunar** á meðgöngu né við brjóstagjöf þar sem það er notað við skurðaðgerð. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Skurðaðgerðin til ígræðslu á lyfinu hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðan á endurhæfingartímabilinu stendur getur slík hæfni verið takmörkuð. Fylgja skal ráðleggingum læknisins eða sjúkrahjálfa nákvæmlega.

3. Hvernig nota á Spherox

Eingöngu sérfræðilæknir á sjúkrahúsi má setja Spherox í vef og það má aðeins nota fyrir þann sjúkling sem það var útbúið fyrir.

Meðferð með Spherox er tveggja þrepa ferli:

Koma 1:

Mat á skemmdum á brjóskeni, vefjasýni og blóðsýni tekin

Í fyrstu komu mun læknirinn skoða skemmdina á brjóskeni í hnenu í könnunaraðgerð. Það er venjulega gert með holsjártækni þar sem notast er við örmáa skurði og sérstakt áhald til þess að skoða hnéð að innan (liðspeglun).

Ef Spherox hentar þér, mun læknirinn taka lítið **brjósksýni úr liðnum**. Líklegast verður það tekið úr þeim hnéði sem þarf að meðhöndla. Brjósfrumurnar eru teknar úr þessu sýni á rannsóknarstofu og síðan eru þær ræktaðar til þess að búa til kúlurnar sem mynda Spherox. Þetta ferli tekur u.þ.b. 6 til 8 vikur.

Koma 2:

Ísetning Spherox í vef

Spherox er sett á svæðið í hnenu þar sem brjóskið er skemmt í annarri aðgerð. Þetta er hugsanlega einnig gert með skurðaðgerð með holsjártækni.

Endurhæfing

Til þess að hnjáliðurinn jafni sig vel þarftu að fylgja endurhæfingaráætlun sem er sérstaklega hönnuð fyrir þig. Þetta getur tekið allt að því eitt ár. Læknirinn eða sjúkrahjálfari veita þér ráðleggingar hvað þetta varðar.

Mjög mikilvægt: Fylgdu vandlega ráðleggingum læknisins og sjúkrahjálfarans. Hættan á meðferðarbresti kann að aukast ef þú **ferð ekki eftir endurhæfingaráætluninni**. Farðu mjög varlega þegar þú beygir þig og setur þunga á liðinn sem var meðhöndlaður. Meðan á endurhæfingartímabilinu stendur getur þú smátt og smátt aukið þann þunga sem setja má á liðinn. Það fer eftir líkamsþyngd þinni og umfangi brjósskemmdarinnar hversu hratt það gerist. Þú gætir þurft að vera með spelkur, en það fer eftir ástandi meðhöndlaða hnjáliðarins.

Leitið til læknisins eða sjúkrahjálfara ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferð með Spherox.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir sem koma fram eftir ísetningu Spherox í vef tengjast oftast skurðaðgerðinni. Skráðu aukaverkanirnar, annað hvort af völdum lyfsins eða aðgerðarinnar, voru í flestum tilvikum ekki alvarlegar.

Ef þú færð einhverja af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum skaltu hafa samband við lækni tafarlaust:

- ofnæmi (eitt eða fleiri af eftirfarandi einkennum geta komið fyrir: roði í húð, þroti á svæðinu sem var meðhöndlað, lágur blóðþrýstingur, erfiðleikar við öndun, þroti í tungu eða hálsi, veikur og hraður púls, ógleði, uppköst, niðurgangur, sundl, yfirlið, hiti)
- blóðtappi í djúpbláæð (eitt eða fleiri af eftirfarandi einkennum geta komið fyrir: þroti í fótlegg, verkir, aukinn hiti í fótlegg)

Aðrar aukaverkanir

Aukaverkanir geta komið fram af eftirfarandi tíðni:

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- vökvasöfnun í hné
- verkir í hné
- þroti í hné
- uppsöfnun á umframvökva í beinmerg
- verkir

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- stækkun brjósksfrumna, linun brjósks. **Hugsanlega verður vart við einkenni á borð við þrota eða verki í vefnum kringum hnéð.**
- brak í hné
- læsing í liðamótum í hné
- röskun á göngulagi
- vefjarklumpur sem getur myndast í hné, brot úr brjóska eða beini hreyfist laust um í rýminu inni í hnélið. **Hugsanlega verður vart við einkenni á borð við verulegan þrota sem ekki veldur verkjum í meðhöndlaða hnénu, skyndilega verki eða vandamál við að hreyfa meðhöndlaða hnéð.**
- brjósksfrumur í Spherox lifa ekki eða vaxa
- skemmdir á brjóska í hné
- liðbandaröskun
- bólga í sin
- slappleiki í vöðvum
- verkir framan á hné eða í hnéskei
- þroti í meðhöndlaða fótleggnum vegna hindrunar á flæði holdvessa um sogæðar
- verkur í örvef
- stíflun æðar í lungum
- bólga í innra lagi liðpoka

Mjög sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum

- beinmyndunarröskun, drep í beinvef, beinmyndun utan beinagrindar. **Hugsanlega verður vart við einkenni á borð við þrota eða verki í vefnum kringum hnéð.**
- sýking á ígræðslustað
- bólga í hnjálið af völdum baktería eða sveppa
- vefur neðan beins og umhverfis brjóska losna að hluta til eða að fullu
- bólga í beinmerg af völdum baktería eða sveppa
- bólga í húð og/eða mjúkvef af völdum baktería eða sveppa
- verkir undir hnéskei vegna bólgu í mjúkvef
- bólga í bláæðum ásamt myndun blóðtappa nálægt yfirborði húðarinnar (einkenni: t.d. roði og/eða hiti í húðinni meðfram æðinni, eymsli, verkir)
- vandamál tengd gróanda á meðferðarsvæði
- enduropnun á lokuðu sári
- mar

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- óþægindi

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- óhófleg örvefsmyndun í hnjálið og/eða umhverfis mjúkvefi
- sýking í lungum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða sjúkrahjálara vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Spherox

Heilbrigðisstarfsmenn á sjúkrahúsinu þar sem þú færð lyfið munu geyma lyfið og leiðbeiningar fyrir þá um geymslu lyfsins eru sem hér segir:

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið og flytjið í kæli (1°C til 10°C).

Má ekki frjósa. Má ekki geisla.

Ekki skal opna ytri umbúðir fyrir notkun svo unnt sé að koma í veg fyrir örverumengun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Spherox inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Spherox er kúlur sem samanstanda af brjósksfrumum og brjóskefni sem fengin voru úr þínum eigin líkama.
Spherox inniheldur 10-70 kúlur á cm² brjóskskemmdarinnar.
- Annað innihaldsefni er natríumklóríð notað sem flutningslausn.

Lýsing á útliti Spherox og pakkningastærðir

Vefjalyf, dreifa.

Spherox inniheldur svokallaðar kúlur úr lifandi brjósksfrumum ásamt frumulausum hluta til þess að lagfæra brjóskskemmdir. Spherox kúlurnar líkjast litlum hvítum eða gulleitum perlum. Þær eru fluttar í tærrí, litlausri lausn. Spherox er afhent læknum í fláti sem er tilbúið til notkunar. Ílátið getur verið sprauta eða sérstakt skömmtunarkerfi sem nefnist co.fix sem er leggur (mjó slanga) sem er 150 mm að lengd.

Áhaldinu co.fix 150 er pakkað í sæfða túpu og að auki er annar poki utan um hana.

Áfylltu sprautunni er pakkað í sæfða túpu og að auki er annar poki utan um hana.

Markaðsleyfishafi

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig, Þýskaland
sími: +49 341 99190 200
bréfasími: +49 341 99190 309
netfang: info@codon.de

Framleiðandi

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.