

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spherox 10-70 sferoidų/cm² implantuojamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Implantuoti skirti su matrica sujungtų autologinių žmogaus chondrocitų (angl. *matrix-associated chondrocytes*) sferoidai, suspenduoti izotoniame natrio chlorido tirpale.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Sferoidai yra sferiniai *ex vivo* išplėstų žmogaus autologinių chondrocitų ir susisintetinusios ekstraceliulinės matricos agregatai.

Kiekviename užpildytame švirkšte arba aplikatoriuje yra tam tikras sferoidų skaičius, kuris priklauso nuo pažeidimo, kuri numatoma gydyti, dydžio (10-70 sferoidų/cm²).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Implantuojamoji suspensija.

Balti arba gelsvi su matrica sujungtų autologinių žmogaus chondrocitų sferoidai skaidriame bespalviame tirpale.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių pažeisto sąnario epifizės augimo plokštelė užsitraukusi, nustatytų ne didesnių kaip 10 cm² dydžio simptomus sukeliančių kelio sąnario šlaunikaulio krumplio ir kelio girnelės sąnario kremzlės (III arba IV laipsnio pagal Tarptautinės kremzlės regeneravimo ir sąnarių tausojimo draugijos [angl. *International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS*] klasifikaciją) pažeidimų gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Spherox skirtas tik autologiniam vartojimui. Vaistinį preparatą turi implantuoti šioje srityje besispecializuojantis chirurgas ortopedas ir procedūra turi būti atliekama medicinos įstaigoje.

Dozavimas

Implantuojama po 10-70 sferoidų vienam pažeidimo kvadratiniam centimetrui.

Senyvi pacientai

Spherox saugumas ir veiksmingumas vyresniems nei 50 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Vaikų populiacija

Spherox saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, kurių pažeisto sąnario epifizės augimo plokštelė dar neužsitraukusi, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į sąnarį.

Spherox implantuojamas pacientams į sąnarį.

Gydymo Spherox procedūra atliekama dviem etapais.

Pirmuoju etapu reikia chirurginiu metodu (pageidautina, artroskopijos arba miniartrotomijos būdu) paimti biopsijos mėginį. Atliekant artroskopiją arba artrotomiją reikia kuo tiksliau nustatyti kremzlės defektą ir defekto dydį. Atlikus biopsiją, kremzlės ląstelės kultivuojamos gamybos vietoje, kol iš jų susiformuoja sferoidai, sudarantys Spherox. Šis procesas trunka maždaug 6–8 savaites.

Antruoju etapu turi būti implantuojama atliekant chirurginę procedūrą (geriausia artroskopiją arba miniartrotomiją). Pažeidimo vietoje reikia pašalinti visas negyvas audinio dalis. Negalima pažeisti subchondrinės plokštelės. Sferoidai tiekiami užpildytame švirkšte arba aplikatoriuje (adatos ilgis – 150 mm („co.fix 150“)). Sferoidus reikėtų tolygiai užtepti ant kremzlės pažeidimo ir, esant būtinybei, chirurginiais instrumentais paskleisti visame kremzlės pažeidimo plote. Per 20 minučių sferoidai prikimba prie pažeistos vietos. Tada chirurginę žaizdą galima užsiūti, papildomai neuždengiant gydyto ploto (pvz., išorinio antkaulio atvarto metodu (angl. *periosteal flap*); matricos metodu) ir nefiksuojant sferoidų fibrino klijais. Šiuo vaistiniu preparatu galima gydyti ir vieną, ir kelis šalia esančius pažeidimus, kai jie ne didesni (bendras plotas) nei 10 cm².

Spherox gydomi pacientai turi užbaigti specialią reabilitacijos programą (žr. 4.4 skyrių). Atsižvelgiant į gydytojo rekomendaciją, ši programa gali trukti iki vienerių metų.

Informaciją apie Spherox ruošimą ir tvarkymą rasite 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Pacientai, kurių pažeisto sąnario epifizės augimo plokštelė nevisiškai užsitraukusi.
- Pirminis (generalizuotas) osteoartritas.
- Pažengusios stadijos pažeisto sąnario osteoartritas (aukštesnio nei II laipsnio pagal Kelgreno ir Lorenzo (*Kellgren-Lawrence*) klasifikaciją).
- Hepatito B viruso (HBV), hepatito C viruso (HCV) arba I ar II tipo ŽIV infekcija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Reikia laikytis atsekamumo reikalavimų, taikomų pažangiosios ląstelių terapijos vaistiniams preparatams. Siekiant užtikrinti atsekamumą, preparato pavadinimas, serijos numeris ir gydyto paciento asmenvardis turi būti laikomi 30 metų laikotarpį po preparato tinkamumo laiko pabaigos.

Autologinis naudojimas

Spherox skirtas naudoti tik autologinei medicininei paskirčiai ir jo jokių būdu negalima skirti jokiam kitam pacientui, išskyrus donorą. Spherox negalima skirti, jeigu preparato žymėjime ir lydimuosiuose dokumentuose nurodyta informacija neatitinka paciento tapatybės duomenų. Prieš skiriant reikia taip pat patikrinti užsakymo numerį (serijos numerį), nurodytą ant pirminės pakuotės.

Bendroji informacija

Spherox negalima naudoti, jeigu pirminė arba antrinė pakuotė pažeista ir todėl ji nėra sterili.

Spherox nerekomenduojama gydyti pacientų, kuriems diagnozuoti ne kelio sąnario kremzlės pažeidimai. Spherox saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems diagnozuoti ne šlaunikaulio krumplio ir kelio girtelės sąnario kremzlės pažeidimai, neiširti. Duomenų nėra.

Atsargumo priemonės

Vietinio uždegimo arba ūminės ar neseniai diagnozuotos kaulo ar sąnario infekcijos atveju pacientų gydymą reikėtų laikinai atidėti, kol dokumentais bus patvirtinta, kad infekcija išgydyta.

Pacientai nebuvo įtraukiami į pagrindinius Spherox tyrimus, jeigu tuo metu jiems buvo nustatyta lėtinių uždegiminių ligų požymių.

Gretutiniai sąnario sutrikimai, pavyzdžiui, ankstyvos stadijos osteoartritas, subchondriniai kaulo pažeidimai, sąnario nestabilumas, raiščių arba menisko pažeidimai, pakitęs svorio pasiskirstymas sąnaryje, *varus* arba *valgus* tipo sąnario deformacija, girtelės deformacija arba nestabilumas ir metabolinės, uždegiminės, imunologinės arba neoplastinės pažeisto sąnario ligos yra veiksniai, dėl kurių pacientui gali išsivystyti komplikacijos. Negydoma su kremzlės pažeidimu, kurį numatoma gydyti, susijusi kaulų edema gali turėti neigiamos įtakos procedūros sėkmei. Esant galimybei, gretutinius sąnario sutrikimus reikėtų pašalinti prieš implantuojant arba vėliausiai implantuojant Spherox.

Priimant sprendimą dėl vienas priešais kitą esančių sąnario pažeidimų (didesnių nei II laipsnio pagal ICRS klasifikaciją, vadinamųjų liečiamųjų pažeidimų (angl. *kissing lesions*)) gydymo, reikia atsižvelgti į sąnario pažeidimų lokalizaciją ir į tai, kiek jie iš dalies uždengia vienas kitą.

Pooperacinė hemartrozė išsivysto daugiausia tiems pacientams, kurie linkę kraujuoti arba kuriems nesėkmingai taikoma pooperacinio kraujavimo kontrolė. Prieš atliekant operaciją, reikėtų patikrinti paciento hemostatinės funkcijas. Tromboprolifaktika turėtų būti taikoma vadovaujantis vietos gairėmis.

Spherox nerekomenduojama vartoti gydant nutukusius pacientus.

Reabilitacija

Implantavus vaistinį preparatą, pacientas turėtų laikytis atitinkamo reabilitacijos plano. Sugrįžti prie įprasto fizinio aktyvumo reikėtų atsižvelgiant į gydytojo rekomendacijas. Pernelyg ankstyvas ir aktyvus judėjimas gali pakenkti persodintam audiniui ir turėti neigiamos įtakos Spherox klinikinės naudos trukmei.

Reikia užtikrinti, kad po implantacijos pacientai laikytųsi atitinkamos reabilitacijos programos (ypač psichikos sutrikimų turintys arba nuo psichotropinių medžiagų priklausomi pacientai).

Atvejai, kai Spherox negalima pateikti gydymui

Nepavykus pagaminti sferoidų arba neįvykdžius išleidimo kriterijų, pvz., dėl netinkamos biopsijos kokybės, vaistinio preparato negalima pateikti gydymui. Gydytojas bus nedelsiant apie tai informuotas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vietškai naudojami antibiotikai arba dezinfekavimo priemonės gali turėti toksinį poveikį sąnario kremzlei, todėl rekomenduojama vengti tiesioginio Spherox ir šių medžiagų sąlyčio.

Pacientai nebuvo įtraukiami į pagrindinius Spherox tyrimus, jeigu tuo metu jiems buvo taikomas gydymas kortikosteroidais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie autologinių chondrocitų arba autologinių chondrocitų sferoidų poveikio nėštumui nėra.

Kadangi Spherox gydomi sąnario kremzlės pažeidimai ir todėl šis vaistinis preparatas implantuojamas atliekant chirurginę procedūrą, juo nerekomenduojama gydyti nėščių moterų.

Žindymas

Kadangi Spherox gydomi sąnario kremzlės pažeidimai ir todėl šis vaistinis preparatas implantuojamas atliekant chirurginę procedūrą, juo nerekomenduojama gydyti žindančių moterų.

Vaisingumas

Duomenų apie galimą gydymo Spherox poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Chirurginė procedūra (t. y. biopsija ir implantavimas) stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Reabilitacijos laikotarpiu paciento gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus dėl sumažėjusio judrumo taip pat gali būti apribotas. Todėl pacientai turi pasitarti su juos gydančiu gydytoju ir griežtai laikytis jo rekomendacijų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Surinkta informacija apie klinikiniuose tyrimuose, neintervenciniame paauglių tyrime ir poregistraciniu laikotarpiu nustatytas nepageidaujamas reakcijas. Taikant gydymą Spherox, gali pasireikšti su chirurgine procedūra (implantacija) arba su Spherox susijusios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktoje 1 lentelėje su Spherox susijusios nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sisteminę organų klasę ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai nurodyti pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

1 lentelė. Nepageidaujami reiškiniai, susiję su Spherox

Organų sisteminė klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Retas	Uždegiminis celiulitas Osteomielitas
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas	Padidėjęs jautrumas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Kaulų čiulpų edema Sąnario efuzija Artralgija Sąnario patinimas
	Nedažnas	Chondromaliacija Sąnario skleidžiamas garsas Sąnario užstrigimas Sinovijos cista

Organų sisteminė klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		Chondropatija Sinovitas „Laisvas kūnas“ sąnaryje (atplyšęs kremzlės arba kaulo fragmentas)
	Retas	Osteochondrozė Osteonekrozė Osteofitų formavimasis Infekcinis artritas
	Dažnis nežinomas	Artrofibrozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Skausmas
	Nedažnas	Eisenos pakitimai
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Hipertrofija Implantuoto audinio praradimas
	Retas	Implantuoto audinio atsisluoksniavimas Infekcija implantacijos vietoje Riebalinio kūno (po girnele) uždegimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Implantuoto audinio atsisluoksniavimas

Implantuoto audinio atsisluoksniavimas – tai dalinis arba visiškas susiformavusio audinio atsiskyrimas nuo subchondrinio kaulo ir jį dengiančios kremzlės. Visiškas implantuoto audinio atsisluoksniavimas yra rimta komplikacija, kuri gali būti skausminga. Rizikos veiksniai – tai visų pirma negydomos gretutinės ligos, kaip antai sąnario nestabilumas, arba reabilitacijos protokolo nesilaikymas.

Hipertrofija

Taikant gydymą Spherox, implantacijos vietoje gali išsivystyti skausminga simptominė hipertrofija.

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su chirurgine procedūra

Klinikinių tyrimų metu ir (arba) pagal savanoriškus šaltinius nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos susijusiomis su chirurgine procedūra:

- OSK Infekcijos ir infestacijos: pneumonija (dažnis nežinomas)
- OSK Kraujagyslių sutrikimai: limfoedema (nedažnas), tromboflebitas (retas), giliųjų venų trombozė (nedažnas), hematoma (retas)
- OSK Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai: plaučių embolija (nedažnas)
- OSK Odos ir poodinio audinio sutrikimai: rando skausmas (nedažnas)
- OSK Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai: sąnario efuzija (dažnas), artralgija (dažnas), sąnario patinimas (dažnas), tendinitas (nedažnas), raumenų silpnumas (nedažnas), patelofemoralinio skausmo sindromas (nedažnas), osteonekrozė (retas), sinovitas (nedažnas), „laisvas kūnas“ sąnaryje (atplyšęs kremzlės arba kaulo fragmentas) (nedažnas)
- OSK Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai: skausmas (dažnas), eisenos pakitimai (nedažnas), diskomfortas (labai retas)
- OSK Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos: raiščių patempimas (nedažnas), su žaizdos siūlėmis susijusios komplikacijos (retas), žiojėjanti žaizda (retas)

Registruotos su preparatu ir chirurgine operacija susijusios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios.

Vaikų populiacija

Pacientams vaikams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis ir pobūdis paprastai buvo panašūs į būdingus suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Tais atvejais, kai buvo reikšmingai viršyta rekomenduojama vaistinio preparato dozė (atliekant tyrėjo inicijuotą tyrimą, kurio tolesnio stebėjimo laikotarpis buvo tęsiamas 12 mėnesių, buvo implantuota iki 170 sferoidų/cm²), neigiamo poveikio nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistai nuo raumenų ir skeleto sistemos sutrikimų, ATC kodas – M09AX02.

Veikimo mechanizmas

Atliekant autologinių chondrocitų implantaciją, iš paciento imami iš sveikos kremzlės išskirti chondrocitai, jie auginami *in vitro* ir vėliau implantuojami į kremzlės pažeidimą. Spherox sudėtyje esantys chondrocitai auginami ir implantuojami trijų matmenų (3D) sferoidų forma.

Klinikinis veiksmingumas

Nuo 2004 m. Spherox naudojamas gydant pavienius pacientus, kuriems diagnozuoti 3 arba 4 laipsnio pagal *Outerbridge* klasifikaciją arba III arba IV laipsnio pagal ICRS klasifikaciją kremzlės pažeidimai (*Outerbridge*, 1961 m; ICRS kremzlės pažeidimo vertinimo paketas, 2000 m.). Daugiausia buvo gydomi pacientai, kuriems diagnozuoti kelio sąnario kremzlės pažeidimai.

Spherox buvo tiriamas atliekant perspektyvinį, atsitiktinių imčių, nekontroliuojamą, atvirą, daugiacentrį II fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 75 pacientai, kuriems buvo nustatyti 4-10 cm² dydžio židininiai kelio sąnario kremzlės pažeidimai (III arba IV laipsnio pagal ICRS klasifikaciją). 25 pacientai buvo gydomi jiems į sąnario kremzlės pažeidimą implantuojant po 10-30 sferoidų/cm², 25-iems pacientams implantuota po 40–70 sferoidų/cm², dar 25-iems – po 3-7 sferoidus/cm². Numatytąją gydyti (angl. *intention-to-treat*, *ITT*) populiaciją sudarė 73 pacientai. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 34 metai (nuo 19 iki 48 metų), jų kūno masės indekso (KMI) vidurkis buvo 25,2. Praėjus 12, 24, 36, 48 ir 60 mėnesiams, visose trijose skirtingų dozių grupėse buvo nustatytas reikšmingas pagerėjimas ($\alpha < 0,05$) pagal kelio pažeidimų ir osteoartrito gydymo rezultatų vertinimo balais skalę (angl. *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*, KOOS), palyginti su būkle prieš pradedant gydymą. Visose skirtingų dozių grupėse bendro vertinimo pagal KOOS (kurioje 0 balų reiškia blogiausią, o 100 balų – geriausią būklę) balų vidurkis per pirmuosius metus po gydymo padidėjo nuo $57,0 \pm 15,2$ iki $73,4 \pm 17,3$ balo ir toliau dar šiek tiek padidėjo iki $74,6 \pm 17,6$ balo po 18 mėnesių, $73,8 \pm 18,4$ balo po dvejų metų, $77,0 \pm 17,8$ balo po trijų metų, $77,1 \pm 18,6$ balo po keturių metų ir $76,9 \pm 19,3$ galutinio kontrolinio stebėjimo laikotarpiu po penkerių metų. Kiekvienoje dozės grupėje nustatyti pokyčiai buvo panašaus dydžio, ir atlikus tris porines skirtingų grupių duomenų analizes, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Vertinant pacientus pagal kitas vertinimo balais skales, pvz., Tarptautinę pacientų atliekamo kelio vertinimo skalę (angl. *International Knee Documentation Committee*, IKDC; subjektyvus kelio vertinimas) ir Lisholmo (*Lysholm*) skalę, po 12, 24, 36, 48 ir 60 mėnesių taip pat nustatytas reikšmingas pagerėjimas, palyginti su vertinimu prieš gydymą.

Įvertinus magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) rezultatus pagal atkurtos pažeistos kremzlės vertinimo pagal MRT duomenis balais sistemą (angl. *Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue*, MOCART), nustatyta, kad per pirmus 60 mėnesių pacientų, kuriems buvo implantuota po 3-7 sferoidų/cm², grupėje, kremzlės būklės vertinimas pagerėjo nuo 59,8 balo 2-o vizito metu (praėjus 3 mėnesiams po gydymo) iki 75,0 balo, pacientų, kuriems implantuota po 10-30 sferoidų/cm², grupėje – nuo 64,5 balo 2-o vizito metu iki 76,4 balo, ir pacientų, kuriems buvo implantuota po 40-70 sferoidų/cm², grupėje – nuo 64,7 balo 2-o vizito metu iki 73,6 balo.

Be to, atliktas daugiacentris, perspektyvusis, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti kelio sąnario šlaunikaulio krumplio kremzlės pažeidimų (nuo 1 cm² iki mažiau nei 4 cm² dydžio) gydymo Spherox ir atliekant mikrolūžių procedūrą veiksmingumą ir saugumą 5 metų laikotarpiu. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys buvo paremti tarpine analize, atlikta praėjus 12 mėnesių po gydymo pradžios. Papildomas statistinis vertinimas buvo atliekamas praėjus 24, 36, 48 ir 60 mėnesių po gydymo.

Tiriamieji buvo tolygiai suskirstyti į gydymo grupes pagal kremzlės pažeidimų dydį, demografinius duomenis ir su liga susijusius duomenis. Analizės populiacija buvo sudaryta iš 102 pacientų (41 moteris, 61 vyras), kurių amžiaus vidurkis buvo 37 metai (nuo 18 iki 49 metų), o kūno masės indekso (KMI) vidurkis siekė 25,8. Pažeidimų dydis svyravo nuo 0,5 iki 4 cm². Pagal ICRS klasifikaciją pacientams daugiausia buvo nustatyta IV A laipsnio pažeidimų, antroje vietoje pagal skaičių – IIIB laipsnio, trečioje – IIIA laipsnio pažeidimų (atitinkamai 56, 22 ir 10 pacientų). Nė vienam pacientui anksčiau nebuvo taikyta mikrolūžių procedūra, likus mažiau kaip metams iki atrankos.

Įvertinus ITT populiacijos bendro vertinimo pagal KOOS balus duomenis, nustatyta, kad taikant abu gydymo būdus, kelio būklės vertinimas, palyginti su vertinimu prieš pradedant gydymą (dieną prieš artroskopiją), pagerėjo statistiškai reikšmingai. Pacientų, kurie buvo gydomi Spherox, bendro vertinimo pagal KOOS balų vidurkis (0-100 ± SN balų skalėje) padidėjo nuo 56,6 ± 15,4 balo prieš pradedant gydymą iki 81,5 ± 17,3 balo praėjus 24 mėnesiams po gydymo. Pacientų, kurie buvo gydomi atliekant mikrolūžių procedūrą, bendro vertinimo pagal KOOS balų vidurkis padidėjo nuo 51,7 ± 16,5 balo iki 72,6 ± 19,5 balo po 24 mėnesių (abejose gydymo grupėse $p < 0,0001$). Atlikus palyginamąją skirtingų grupių duomenų analizę, nustatyta, kad gydymo Spherox poveikis buvo neprastesnis už mikrolūžių procedūros poveikį (Δ koeficientas – 6,1, kai apatinė pasikliautinojo intervalo (PI) riba – -0,4 įvertinimo po 24 mėnesių metu).

Vėlesniais laiko momentais nustatyti rezultatai atitiko šiuos radinius. Atlikus stebėjimą po 60 mėnesių, bendrasis vertinimas pagal KOOS buvo 84,5 ± 16,1 balo po gydymo Spherox, lyginant su 75,4 ± 19,6 balų po mikrolūžių procedūros.

Abiejų grupių bendrieji vertinimo pagal MOCART skalę balai, praėjus 3, 12, 18, 24 ir iki 60 mėnesių nuo gydymo pradžios, reikšmingai nesiskyrė.

Atlikus vertinimus pagal IKDC poskales ir įvertinus vertinimo pagal IKDC esamos sveikatos būklės vertinimo formą (angl. *Current Health Assessment Form*) ir modifikuotą *Lysholm* skalę rezultatus, taip pat nustatyta, kad abiejų gydymo grupių pacientų būklės vertinimas iš esmės pagerėjo ir šiek tiek geresnių rezultatų buvo pasiekta Spherox grupėje, bet nustatytas skirtumas nėra statistiškai reikšmingas.

Vaikų populiacija

Spherox buvo tiriamas atliekant neintervencinį, atvirą, daugiacentrį, stebimąjį tyrimą, kuriame dalyvavo 60 pacientų paauglių nuo 15 iki < 18 metų, kurių pažeisto sąnario epifizės augimo plokštelės buvo užsitraukusios ir kuriems buvo nustatyti 0,75-12,00 cm² dydžio židininiai kelio sąnario kremzlės pažeidimai (III arba IV laipsnio pagal ICRS klasifikaciją). Pacientų amžiaus vidurkis buvo 16,5 metų (nuo 15 iki 17 metų), jų kūno masės indekso (KMI) vidurkis buvo 23,9. Vidutinis (SN) stebėjimo laikotarpis, apibrėžiamas kaip tarpsnis nuo implantacijos dienos iki tolesnio stebėjimo vizito, atsižvelgiant į gydytojo įrašus, buvo 48,4 (19,5) mėnesio. Vaikų populiacijos bendro vertinimo pagal KOOS balų vidurkis (SN) tolesnio stebėjimo vizito buvo 75,5 (18,2). Įvertinus tolesnio stebėjimo

laikotarpio MRT rezultatus pagal MOCART vertinimo skalės sistemą, (0 = blogiausias rezultatas; 100 = geriausias rezultatas), balų vidurkis (SN) buvo 74,9 (18,5), svyruojant nuo 30 – mažiausio balo, iki 100 – didžiausio balo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dėl Spherox esminių savybių ir numatyto klinikinio naudojimo būdo įprasti farmakokinetikos, absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir eliminacijos tyrimai neatliekami.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ex vivo pagamintų sferoidų buvo implantuota pelėms (žmogaus kremzlės eksplantų sferoidai implantuoti po oda) arba miniatiūriniams paršeliams (autologiniai sferoidai implantuoti į kremzlės pažeidimus). Uždegimo, sinovito, infekcijų, atmetimo, hipertrofijos, toksinio poveikio imuninei sistemai, tumorogeniškumo ir biologinio pasiskirstymo požymių nenustatyta.

Atlikus gerosios laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus atitinkantį biologinio pasiskirstymo ir tumorogeniškumo tyrimą su NSG pelėmis, biologinio pasiskirstymo ir (arba) migracijos iš implantuotų žmogaus sferoidų požymių nenustatyta. Duomenų, kurie leistų įtarti galimą implantuotų sferoidų tumorogeniškumą arba tai, kad galėjo padaugėti šiuo metodu gydomiems pacientams diagnozuojamų navikų atvejų, nenustatyta. Atliekant tyrimą su avimis, suleidus sferoidų į kelio sąnarį, biologinio pasiskirstymo požymių taip pat nenustatyta.

Tai leidžia manyti, kad žmonių gydymas sferoidais nekelia pavojaus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

72 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti 1–10°C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Būtina apsaugoti nuo saulės spindulių.

Iki naudojant vaistinį preparatą, neatidaryti išorinės pakuotės, kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Sferoidai tiekiami aplikatoriuje arba užpildytame švirkšte, kurie yra pirminė šio vaistinio preparato pakuotė.

Aplikatorius (adatos ilgis – 150 mm („co.fix 150“)) supakuotas steriliame mėgintuvėlyje, kuris įdėtas į papildomą maišelį. Mėgintuvėlyje gali būti ne daugiau kaip du „co.fix 150“ aplikatoriai. Aplikatoriaus kateteris pagamintas iš termoplastinio poliuretano, sandarinamasis kaištis, kuriuo užkimštas vienas galas, – iš akrilnitrilo butadieno stireno, kitas galas užkimštas silikoniniu kamštelio. Aplikatorius tiekiamas kartu su švirkštimo prietaisu (steriliu injekciniu švirkštu).

Užpildytas švirkštas pagamintas su Luerio užraktu, sandarinamuoju žiedu ir apsauginiu gaubteliu. Jis supakuotas steriliame mėgintuvėlyje su užsukamu gaubteliu, kuris įdėtas į papildomą maišelį. Visos užpildyto švirkšto dalys pagamintos iš polipropileno, sandarinamasis žiedas – iš izopreno. Švirkštas suteptas silikonine alyva. Užpildytas švirkštas tiekiamas kartu su švirkštimo prietaisu (vidine kaniule arba filtravimo galvute).

Pakuotės dydis

Gydymui pateikiamų pirminių pakuočių skaičius priklauso nuo pirminės pakuotės rūšies ir atsižvelgiant į konkretaus pažeidimo dydį būtino sferoidų skaičiaus (10-70 sferoidų/cm²).

Viename aplikatoriuje gali būti iki 200 mikrolitrų izotoninio natrio chlorido tirpalo, kuriame gali būti ne daugiau kaip 60 sferoidų.

Viename užpildytame švirkšte gali būti iki 1000 mikrolitrų izotoninio natrio chlorido tirpalo, kuriame gali būti ne daugiau kaip 100 sferoidų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą:

Jeigu pirminė arba antrinė pakuotė pažeista ir todėl ji nėra sterili, Spherox negalima vartoti.

Po implantacijos procedūros likusių sferoidų negalima palikti tolesniam naudojimui.

Nepanaudotą vaistinį preparatą ir visas su Spherox kontaktavusias medžiagas (kietąsias ir skystąsias atliekas) reikia tvarkyti ir šalinti kaip potencialiai užkrečiamas atliekas laikantis vietos reikalavimų, taikomų žmogaus kilmės medžiagų tvarkymui.

7. REGISTRUOTOJAS

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. liepos 10 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. balandžio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
VOKIETIJA

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
VOKIETIJA

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir Europos vaistų tinklalapyje vėliau paskelbtoje atnaujintoje informacijoje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
 - kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Spherox kiekvienos valstybės narės rinkai ir prieš pradėdant jį naudoti, registruotojas turi susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokymo programos turinio ir

formos ir dėl vaistinio preparato platinimo kontroliuojamomis sąlygomis programos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus šios programos aspektus.

Mokymo programa skirta rengti chirurgus ir kitus sveikatos priežiūros specialistus (SPS) audinių ir kraujo mėginių gavimo, laikymo ir ruošimo bei Spherox naudojimo, laikantis nustatytų reikalavimų, klausimais.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Spherox, visi chirurgai ir kiti sveikatos priežiūros specialistai, kurie numato naudoti Spherox gydant savo pacientus, galėtų susipažinti su šviečiamąja medžiaga, įskaitant:

- Spherox preparato charakteristikų santrauką (PCS);
- mokomąją medžiagą chirurgams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams;
- kontrolinį sąrašą vaistą išrašančiam sveikatos priežiūros specialistui.
- **Chirurgams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS)** skirtoje mokomojoje medžiagoje privalo būti šie pagrindiniai elementai:
 - informacija apie Spherox, įskaitant patvirtintą indikaciją pagal PCS;
 - išsamus biopsijos procedūros ir kraujo ėmimo procedūros aprašymas, įskaitant nurodymą atlikti hepatito B, hepatito C, ŽIV ir sifilio testą;
 - išsamus Spherox naudojimo aprašymas;
 - informacija apie paciento parengimą procedūrai ir tolesnį stebėjimą, įskaitant reabilitacijos programą po biopsijos paėmimo ir persodinimo;
 - instrukcijos, kaip suvaldyti nepageidaujamus reiškinius arba reakcijas, kurių gali pasireikšti biopsijos ir (arba) persodinimo metu arba vėliau;
 - informacija apie būtinybę oficialiai patvirtinti, kad prieš atliekant (pirmąją) biopsijos procedūrą buvo surengti mokymai;
 - informacija apie tai, kaip svarbu peržiūrėti vaistą išrašančio sveikatos priežiūros specialisto kontrolinį sąrašą.
- **Vaistą išrašančiam sveikatos priežiūros specialistui** skirtame kontroliniame sąraše privalo būti šie pagrindiniai elementai:
 - informacija, patvirtinanti, kad vaistinis preparatas implantuojamas reikiamam pacientui ir kad jam implantuojamas tinkamas vaistinis preparatas pagal patvirtintą indikaciją, nurodytą PCS;
 - instrukcijos apie paciento tinkamumą, įskaitant nurodymą atlikti atranką ir išsitiirti dėl hepatito B, hepatito C, ŽIV ir sifilio;
 - patvirtinimas, kad preparatas implantuojamas reikiamoje pusėje;
 - speciali informacija apie tai, kad pacientas buvo informuotas apie vaistinio preparato teikiamą naudą bei keliamą riziką ir susijusias procedūras, ir suprato gautą informaciją;
 - instrukcijos, kaip suvaldyti nepageidaujamus reiškinius arba reakcijas, kurių gali pasireikšti biopsijos ir (arba) persodinimo metu arba vėliau.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Spherox, būtų įdiegta sistema, kuria būtų kontroliuojama galimybė vartoti šį preparatą, kai tokia kontrolė neužtikrinama įprastomis rizikos mažinimo priemonėmis. Prieš išrašant ir išduodant preparatą, turi būti įvykdyti šie reikalavimai:

- pacientui turi būti atlikti specialūs tyrimai, siekiant užtikrinti atitiktį griežtai apibrėžtiems klinikiams kriterijams;
- pacientas turėtų dokumentais patvirtinti, kad gavo ir suprato informaciją apie preparatą;
- preparatą galės naudoti tik kvalifikuoti ir specializuoti chirurgai, išmokyti atlikti Spherox autologinių chondrocitų implantacijos (ACI) procedūrą, todėl jį naudoti galima tik tinkamą specializaciją turinčioms įstaigoms;
- turėtų būti nustatytos priemonės, kurios užtikrintų preparato atsekamumą ir garantuotą galimybę nustatyti pacientą ir preparatą kiekviename etape.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Maišelis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spherox 10-70 sferoidų/cm² implantuojamoji suspensija
su matrica sujungtų autologinių žmogaus chondrocitų sferoidai

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Šiame vaiste yra tam tikras su matrica sujungtų autologinių žmogaus chondrocitų sferoidų skaičius, kuris priklauso nuo pažeidimo dydžio (10-70 sferoidų/cm²).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga – natrio chloridas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Implantuojamoji suspensija.

Jeigu pirminė pakuotė – vartojimo sistema „co.fix 150 mm“:

(1 arba 2) vartojimo sistema (-os) „co.fix 150 mm“, kurioje (-ose) yra (sferoidų skaičius) sferoidų, steriliame mėgintuvėlyje.

Jeigu pirminė pakuotė – švirkštas:

1 švirkštas, kuriame yra (sferoidų skaičius) sferoidų, steriliame mėgintuvėlyje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į sąnarį.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. vv.mm val. VEL}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti 1–10 °C temperatūroje, negalima užšaldyti, būtina apsaugoti nuo saulės spindulių, iki naudojant vaistą, neatidaryti išorinės pakuotės, kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių. Nepanaudotą vaistą arba atliekas reikia šalinti laikantis vietos reikalavimų, taikomų žmogaus kilmės medžiagų tvarkymui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

CO.DON GmbH, Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig, Vokietija
Tel. +49 341 99190 200, Faksas +49 341 99190 309, E. paštas info@codon.de

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Jeigu pirminė pakuotė – vartojimo sistema „co.fix 150 mm“:
EU/1/17/1181/001

Jeigu pirminė pakuotė – švirkštas:
EU/1/17/1181/002

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Pc. vardas, pavardė, Pc. indentifikacinis numeris: {paciento vardas, pavardė}, {paciento identifikacinis numeris}.

Serija {serijos numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS**MĖGINTUVĖLIS VARTOJIMO SISTEMAI „CO.FIX 150 MM“ ARBA ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Spherox 10–70 sferoidų/cm² implantuojamoji suspensija

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į sąnarių.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. vv.mm val. VEL}

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

{Paciento identifikacinis numeris (įskaitant serijos numerį)}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)

Jeigu pirminė pakuotė – vartojimo sistema „co.fix 150 mm“:

(1 arba 2) vartojimo sistema (-os) „co.fix 150 mm“ steriliame mėgintuvėlyje.

Jeigu pirminė pakuotė – švirkštas:

1 švirkštas steriliame mėgintuvėlyje.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
VARTOJIMO SISTEMA „CO.FIX 150 MM“ ARBA ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Vartojimo sistema „co.fix 150 mm“:
Spherox 10–70 sferoidų/cm² implantuojamoji suspensija.

Švirkštas:
Spherox 10–70 sferoidų/cm² implantuojamoji suspensija.

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į sąnarį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Vartojimo sistema „co.fix 150 mm“:
Tinka iki: {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. vv.mm val. VEL}

Švirkštas:
Tinka iki: {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. vv.mm val. VEL}

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

{serijos numeris}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

{sferoidų skaičius} sf.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Spherox 10-70 sferoidų/cm² implantuojamoji suspensija su matrica sujungtų autologinių žmogaus chondrocitų sferoidai

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba fizinę terapiją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Spherox ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Spherox
3. Kaip vartoti Spherox
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Spherox
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Spherox ir kam jis vartojamas

Spherox – tai vaistas, skirtas **pažeistai kelio sąnario kremzlei gydyti** suaugusiems ir paaugliams, kurių sąnario kaulai jau baigė augti. Kremzlė – tai standus, glotnus mūsų sąnarių vidų kaulo galuose išklojantis dangalas. Jis apsaugo kaulus ir dėl jo sąnariai gali sklandžiai funkcionuoti. Vaistas naudojamas esant pažeistai kelio sąnario kremzlei, pavyzdžiui, patyrus ūminę traumą dėl griuvimo arba ilgalaikio dilimo dėl neteisingo sąnariui tenkančio svorio pasiskirstymo. Spherox gydomi ne didesni kaip 10 cm² pažeidimai.

Spherox sudėtyje yra vadinamųjų sferoidų. Sferoidas atrodo kaip miniatiūrinis žirnelis, pagamintas iš kremzlės ląstelių ir kremzlinės medžiagos, kurių buvo paimta iš Jūsų kūno. Siekiant pagaminti sferoidus, atliekant nedidelę operaciją, iš vieno jūsų sąnario bus paimtas nedidelis kremzlės gabalėlis, kuris vėliau bus auginamas laboratorijoje, kad iš jo būtų galima pagaminti šį vaistą. Sferoidai bus implantuoti chirurginės operacijos būdu toje vietoje, kurioje kremzlė pažeista, ir prikibs prie pažeistosios dalies. Tikimasi, kad laikui bėgant, sferoidai atkurs pažeistą kremzlę, suformuodami sveiką ir tinkamai funkcionuojantį kremzlinį audinį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Spherox

Spherox negalima vartoti, jeigu:

- kelio sąnario kaulai dar auga;
- pažeistame sąnaryje nustatytas pažengusios stadijos sąnario ir kaulo uždegimas (osteoartritas) su audinių pažeidimu;
- pacientas užsikrėtęs ŽIV (virusu, kuris sukelia AIDS), hepatito B arba hepatito C virusu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš implantuojant Spherox, pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu turite kitų sąnario sutrikimų arba antsvorį, nes tai gali turėti neigiamos įtakos procedūros sėkmei.

Geriausia Spherox implantuoti į kitais atžvilgiais sveiką sąnarį. Kitus sąnario sutrikimus reikėtų pašalinti prieš implantuojant arba implantuojant Spherox.

Po gydymo gali imti kraujuoti į kelio sąnarį arba į aplinkinius audinius, ypač jeigu turite padidėjusį polinkį kraujuoti arba jeigu nepavyksta visiškai sustabdyti kraujavimo procedūros metu. Gydytojas patikrins iš anksto, ar Jums gali kilti kraujavimo po gydymo rizika. Esant rizikai Jums skirs vaistų, sumažinančių kraujavimo po gydymo riziką.

Reabilitacijos programa

Po implantacijos reikia griežtai laikytis reabilitacijos programos. **Prie įprastos fizinės veiklos** galima sugrįžti **tik** gydytojui **leidus**. Pernelyg anksti pradėjus aktyviai judėti, gydymas Spherox gali būti mažiau naudingas ir jo nauda gali būti juntama trumpesnį laiką.

Kiti atvejai, kai Spherox negalima pateikti gydymui

Net jei iš Jūsų jau paimta kremzlinio audinio, gali nutikti taip, kad Jūsų nebus galima gydyti Spherox. Taip gali nutikti, jeigu paimtas kremzlinio audinio gabalėlis bus nepakankamos kokybės, kad iš jo būtų galima pagaminti preparatą. Jūsų gydytojui gali tekti Jums parinkti kitokį gydymo būdą.

Vaikams ir paaugliams

Spherox **negalima naudoti** vaikams ar paaugliams, kurių kelio sąnario kaulai dar auga.

Kiti vaistai ir Spherox

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Spherox **nerekomenduojamas** nėščioms ar žindančioms moterims, nes šis vaistas implantuojamas atliekant operaciją. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Chirurginė procedūra, atliekama implantuojant šį preparatą, stipriai paveiks jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Reabilitacijos laikotarpiu paciento galimybės vairuoti automobilį ir valdyti mechanizmus gali būti apribotos. Būtina griežtai laikytis gydytojo arba fizioterapeuto rekomendacijų.

3. Kaip vartoti Spherox

Spherox gali implantuoti tik gydytojas specialistas ir ši procedūra turi būti atliekama medicinos įstaigoje; šį vaistą galima suleisti tik tam pacientui, kuriam jis buvo paruoštas.

Gydymas Spherox – tai du etapus apimanti procedūra:

1-as vizitas:

Kremzlės pažeidimo vertinimas, kremzlinio audinio ir kraujo ėmimas

Pirmo vizito metu, atlikdamas tiriamąją operaciją, gydytojas ištirs Jūsų kelio kremzlės pažeidimą. Paprastai ši procedūra atliekama laparoskopu, padarant nedidelius pjūvius ir naudojant specialų instrumentą kelio sąnariui apžiūrėti (atliekama artroskopija).

Jeigu gydymas Spherox Jums tinkamas, **iš Jūsų sąnario** gydytojas paims nedidelį **kremzlės gabalėlį**. Labiausiai tikėtina, kad mėginys bus imamas iš to kelio sąnario, kuris bus gydomas. Laboratorijoje iš šio kremzlės gabalėlio išskirtos kremzlės ląstelės bus auginamos, kad iš jų būtų galima pagaminti sferoidus, kurie yra pagrindinė Spherox sudedamoji dalis. Šis procesas trunka maždaug 6–8 savaites.

2-as vizitas: Spherox implantavimas

Antros operacijos metu Spherox bus implantuotas į kelio sąnario kremzlės pažeidimo vietą. Šią procedūrą taip pat galima atlikti naudojant laparoskopą.

Reabilitacija

Kad Jūsų kelio sąnarys gerai išgytų, Jūs turėsite laikytis Jums paskirtos reabilitacijos programos. Reabilitacija gali trukti iki vienerių metų. Jūsų gydytojas arba fizioterapeutas pateiks Jums atitinkamas rekomendacijas.

Labai svarbu. Labai svarbu, kad griežtai laikytumėtės savo gydytojo arba fizioterapeuto rekomendacijų. **Nesilaikant paskirtos reabilitacijos programos**, kyla didesnis pavojus, kad gydymas bus nesėkmingas.

Lenkdami gydytą sąnarį ir perkeldami svorį ant gydytos kojos, būkite labai atsargūs. Reabilitacijos laikotarpiu ant tos kojos galėsite perkelti vis daugiau svorio. Kaip greitai Jūs galėsite tai padaryti, priklausys, pvz., nuo Jūsų kūno svorio ir kremzlės pažeidimo apimties. Atsižvelgiant į gydyto kelio sąnario būklę, Jums gali tekti dėvėti įtvarą.

Jeigu turite daugiau klausimų dėl gydymo Spherox, teiraukitės savo gydytojo arba fizioterapeuto.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Po Spherox implantacijos pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai daugiausia susiję su operacija. Registruoti šalutiniai reiškiniai (sukelti vaisto arba chirurginės procedūros) dažniausiai buvo nesunkūs.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų rimtų šalutinių reiškinių:

- padidėjęs jautrumas (alergija) (gali pasireikšti vienas arba keli toliau išvardyti simptomai: odos paraudimas, gydytos srities patinimas, sumažėjęs kraujospūdis, kvėpavimo sutrikimas, liežuvio arba gerklės patinimas, silpnas ir pagreitėjęs pulsas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, galvos svaigimas, alpuls, karščiavimas ir kt.);
- venose susiformavęs trombas (gali pasireikšti vienas arba keli toliau išvardyti simptomai: kojos patinimas, skausmas, kojos kaitimas ir kt.).

Kiti šalutiniai poveikiai

Vartojant vaistą, šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):

- skysčio kaupimasis kelyje
- kelio skausmas
- kelio patinimas
- perteklinio skysčio kaupimasis kaulų čiulpuose
- skausmas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100)

- kremzlės ląstelių padidėjimas, kremzlės suminkštėjimas. ***Galite pastebėti simptomus, pvz., audinių patinimą arba skausmą aplink kelį.***
- kelio traškėjimas
- kelio sąnario užstrigimas
- pakitusi eisena
- gumbas, kuris gali susiformuoti kelyje, atplyšęs kremzlės arba kaulo fragmentas, kuris laisvai juda kelio sąnariniam tarpe. ***Galite pastebėti simptomus, pvz., neskausmingą, stiprų gydyto kelio patinimą, staigų skausmą arba sunkumą judinant gydytą kelį.***
- Spherox kremzlinių ląstelių sunykimas arba neaugimas
- bet kokia kelio kremzlės pažeida
- raiščių sutrikimas
- sausgyslių uždegimas
- raumenų silpnumas
- skausmas kelio priekinėje dalyje arba kelio girnelėje
- gydytos kojos patinimas dėl sutrikusio audinių skysčio tekėjimo limfagyslėmis
- randinio audinio skausmas
- kraujagyslės užsikimšimas plaučiuose
- sąnario kapsulės vidinio sluoksnio uždegimas

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1000)

- sutrikęs kaulų formavimasis, kaulinio audinio irimas, kaulo formavimasis už skeleto ribų. ***Galite pastebėti simptomus, pvz., audinių patinimą arba skausmą aplink kelį.***
- infekcija implantacijos vietoje
- kelio sąnario uždegimas, sukeltas bakterijų arba grybelių
- dalinis arba visiškas audinio atsidalijimas po kaulu ir jį dengiančia kremzle
- kaulų čiulpų uždegimas, sukeltas bakterijų arba grybelių
- odos ir (arba) minkštųjų audinių uždegimas, sukeltas bakterijų arba grybelių
- skausmas žemiau kelio girnelės dėl minkštųjų audinių uždegimo
- venų uždegimas kartu su netoli odos paviršiaus susiformavusiu trombu (simptomų pvz.: virš venos esančios odos paraudimas ir (arba) kaitimas, jautrumas, skausmas)
- gijimo komplikacijos gydymo srityje
- uždaro žaizdos pakartotinis atsivėrimas
- kraujosruvos

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 000)

- nemalonus pojūtis (diskomfortas)

Dažnis nežinomas (negali būti nustatytas)

- perteklinio randinio audinio susidarymas kelio sąnaryje ir (arba) aplinkiniuose audiniuose
- plaučių infekcija

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją arba fizinę terapiją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Spherox

Šį vaistą sveikatos priežiūros darbuotojai saugiai laikys ligoninėje, kurioje jums bus atliekama vaisto įsodinimo operacija. Vaisto laikymo sąlygos nurodytos žemiau.

Etiketėje po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ir transportuoti šaltai (1–10 °C).

Negalima užšaldyti. Būtina apsaugoti nuo saulės spindulių.

Iki naudojant vaistą, neatidaryti išorinės pakuotės, kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Spherox sudėtis

- Veiklioji Spherox medžiaga yra sferoidai, sudaryti iš kremzlės ląstelių ir kremzlinės medžiagos, kurių buvo paimta iš Jūsų kūno.
Spherox sudėtyje yra 10-70 sferoidų vienam kremzlės pažeidimo kvadratiniam centimetrai.
- Pagalbinė medžiaga yra natrio chloridas, kuris naudojamas kaip sferoidų transportavimo tirpalas.

Spherox išvaizda ir kiekis pakuotėje

Implantuojamoji suspensija.

Spherox sudėtyje yra vadinamųjų sferoidų, kurie sudaryti iš gyvų kremzlės ląstelių ir neląstelinės medžiagos, kuriomis gydomi kremzlės pažeidimai. Sferoidai atrodo kaip nedideli balti arba gelsvi žirneliai. Jie transportuojami skaidriame bespalviame tirpale. Spherox pristatomas gydytojui vartoti tinkamoje talpyklėje. Tai gali būti švirkštas arba speciali vartojimo sistema, vadinama „co.fix“, kuri yra kateteris (plonas vamzdelis), kurio adatos ilgis – 150 mm.

Aplikatorius „co.fix 150“ supakuotas steriliame mėgintuvėlyje, kuris įdėtas į papildomą maišelį.

Užpildytas švirkštas supakuotas steriliame mėgintuvėlyje, kuris įdėtas į papildomą maišelį.

Registruotojas

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig, Vokietija
Tel. +49 341 99190 200
Faksas +49 341 99190 309
E. paštas info@codon.de

Gamintojas

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<http://www.ema.europa.eu>.