

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spherox 10-70 sferoid/cm² zawiesina do implantacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Przeznaczone do implantacji sferoidy ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą zawieszone w izotonicznym roztworze chlorku sodu.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Sferoidy są to kuliste agregaty namnażanych *ex vivo* ludzkich autologicznych chondrocytów i samopowstałej macierzy zewnątrzkomórkowej.

Każda ampułko-strzykawka lub aplikator zawiera określoną liczbę sferoid zależną od wielkości ubytku (10-70 sferoid/cm²), który ma być wypełniony.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do implantacji.

Białe do żółtawych sferoidy autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą w przejrzystym, bezbarwnym roztworze.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Naprawa objawowych ubytków chrząstki stawowej kłykcia kości udowej i rzepki stawu kolanowego (stopnia III lub IV według klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Leczenia Zaburzeń Chrząstki i Chorób Zwyródnieniowych Stawów [ang. International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS]) o wielkości wynoszącej maksymalnie 10 cm² u osób dorosłych i młodzieży z zamkniętą płytką nasadową (płytką wzrostu) w zmienionym chorobowo stawie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Spherox przeznaczony jest wyłącznie do stosowania autologicznego. Musi być podawany w placówce medycznej przez specjalistę w zakresie chirurgii ortopedycznej.

Dawkowanie

Podaje się 10-70 sferoid na centymetr kwadratowy ubytku.

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Spherox u pacjentów w wieku powyżej 50 lat. Dane nie są dostępne.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Spherox u dzieci i młodzieży z nadal otwartą płytką nasadową (płytką wzrostu) w zmienionym chorobowo stawie. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podania dostawowego.

Produkt leczniczy Spherox podaje się pacjentom w postaci implantów dostawowych.

Leczenie produktem leczniczym Spherox jest procesem dwuetapowym.

W pierwszym etapie należy wykonać procedurę biopsji podczas zabiegu chirurgicznego (najlepiej artroskopii lub miniartrotomii). Podczas artroskopii lub artrotomii należy jak najdokładniej określić ubytek chrząstki oraz jego wielkość. Po biopsji komórki chrzęstne podlegają hodowli w miejscu wytwarzania do czasu, gdy wytworzą się z nich sferoidy stanowiące produkt leczniczy Spherox. Proces ten trwa zwykle około 6 do 8 tygodni.

W drugim etapie należy wykonać procedurę implantacji podczas zabiegu chirurgicznego (najlepiej artroskopii lub miniartrotomii). Wymagane jest chirurgiczne opracowanie okolicy ubytku. Nie wolno uszkodzić płytki podchrzęstnej. Sferoidy dostarczane są w ampułko-strzykawce lub aplikatorze (długość rdzenia 150 mm (co.fix 150)). Sferoidy należy równomiernie nałożyć na dno ubytku, a w razie konieczności rozprowadzić na całej powierzchni ubytku za pomocą narzędzi chirurgicznych. W ciągu 20 minut sferoidy same przylgną do dna ubytku. Po tym czasie ranę chirurgiczną można zamknąć bez dodatkowego pokrycia leczonej powierzchni (np. płatem okostnowym; macierzą) i konieczności mocowania sferoid klejem fibrynowym. Do wypełnienia kwalifikują się zarówno pojedyncze ubytki, jak i ubytki sąsiadujące ze sobą (powierzchnia łączna), o wielkości wynoszącej maksymalnie 10 cm².

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Spherox wymagana jest realizacja specjalnego programu rehabilitacji (patrz punkt 4.4). Program może trwać do jednego roku w zależności od zaleceń lekarza.

Instrukcje dotyczące przygotowywania produktu leczniczego Spherox do stosowania i sposobu postępowania z produktem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Pacjenci, u których nie doszło do pełnego zamknięcia płytki nasadowej (płytki wzrostu) w zmienionym chorobowo stawie.
- Pierwotna (uogólniona) choroba zwyrodnieniowa kości i stawów.
- Zaawansowana choroba zwyrodnieniowa zajętego stawu (powyżej stopnia II w skali Kellgrena i Lawrence'a).
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub HIV I/II.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymagań dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej opartej na komórkach. W celu zapewnienia identyfikowalności należy zachować nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta przez okres 30 lat po upływie terminu ważności produktu.

Stosowanie autologiczne

Produkt leczniczy Spherox przeznaczony jest wyłącznie do autologicznego stosowania leczniczego i w żadnym wypadku nie należy go podawać innemu pacjentowi niż dawca. Nie wolno podawać produktu leczniczego Spherox, jeśli informacje na etykietach produktu i w dokumentach przewozowych nie zgadzają się z tożsamością pacjenta. Przed podaniem należy również sprawdzić numer zamówienia (numer serii) na opakowaniu bezpośrednim.

Ogólne

Nie wolno stosować produktu leczniczego Spherox, jeśli opakowanie bezpośrednie lub zewnętrzne jest uszkodzone, a zatem niejałowe.

Nie zaleca się implantacji produktu leczniczego Spherox u pacjentów z ubytkami chrząstki w miejscach innych niż staw kolanowy. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Spherox u pacjentów z ubytkami chrząstki zlokalizowanymi poza kłykciem kości udowej i rzepką stawu kolanowego. Dane nie są dostępne.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie pacjentów z miejscowymi odczynami zapalnymi oraz z ostrymi, a także świeżymi zakażeniami w obrębie stawów, należy odroczyć do czasu potwierdzenia ustąpienia zakażenia.

Z podstawowych badań dotyczących produktu leczniczego Spherox wykluczono pacjentów z objawami przewlekłych chorób zapalnych.

Współistniejące choroby stawów, takie jak wczesna choroba zwyrodnieniowa kości i stawów, ubytki w warstwie podchrzęstnej kości, niestabilność stawu, zmiany w więzadłach lub łąkotkach, nieprawidłowy rozkład obciążenia w stawie, koślawość lub szpotawość, przemieszczenie lub niestabilność rzepki oraz zaburzenia metaboliczne, zapalne, immunologiczne lub nowotworowe zmienionego chorobowo stawu są potencjalnymi czynnikami wnikającymi. Nieleczony obrzęk kości sąsiadującej z ubytkiem chrząstki przeznaczonym do wypełnienia może niekorzystnie wpływać na powodzenie zabiegu. W miarę możliwości przed implantacją produktu leczniczego Spherox lub najpóźniej podczas implantacji należy naprawić wszelkie współistniejące uszkodzenia stawu.

Podejmując decyzję o leczeniu ubytków przeciwległych (uszkodzeń chrząstki stawowej na obu sąsiadujących powierzchniach stawowych, tzw. „kissing lesions”, większych niż stopnia II według klasyfikacji ICRS), należy wziąć pod uwagę umiejscowienie ubytków w stawie i stopień, w jakim się pokrywają.

Pooperacyjny krwiak śródstawowy występuje głównie u pacjentów ze skłonnością do krwotoków lub w przypadku słabej kontroli krwawienia podczas zabiegu. Przed zabiegiem należy sprawdzić u pacjenta funkcje hemostatyczne. Należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową zgodnie z miejscowymi wytycznymi.

Nie zaleca się implantacji produktu leczniczego Spherox u pacjentów otyłych.

Rehabilitacja

Po implantacji pacjent powinien zrealizować odpowiedni program rehabilitacji. Aktywność fizyczną należy wznowić zgodnie z zaleceniami lekarza. Zbyt wcześnie podjęta i nadmiernie intensywna aktywność może zagrozić wszczepowi i trwałości korzyści klinicznych związanych z implantacją produktu leczniczego Spherox.

Konieczne jest, aby po implantacji pacjent zastosował się do odpowiedniego programu rehabilitacji (zwłaszcza w przypadku chorych z zaburzeniami psychicznymi lub uzależnionych od substancji psychoaktywnych).

Przypadki, w których nie jest możliwe dostarczenie produktu leczniczego Spherox

Produktu leczniczego nie można dostarczyć, gdy proces wytwarzania sferoid nie powiódł się lub nie zostały spełnione kryteria zwolnienia produktu, np. ze względu na niedostateczną jakość materiału biopsyjnego. Lekarz zostanie o tym niezwłocznie poinformowany.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stosowane miejscowo antybiotyki lub środki dezynfekujące mogą mieć toksyczny wpływ na chrząstkę stawową i nie zaleca się bezpośredniego kontaktu produktu leczniczego Spherox z tymi substancjami. Z podstawowych badań dotyczących produktu leczniczego Spherox wykluczono pacjentów leczonych kortykosteroidami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania autologicznych chondrocytów lub sferoid autologicznych chondrocytów u kobiet w ciąży. Produkt leczniczy Spherox służy do wypełniania ubytków chrząstki w stawach i implantowany jest podczas zabiegu chirurgicznego, dlatego nie zaleca się jego stosowania u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Spherox służy do wypełniania ubytków chrząstki w stawach i implantowany jest podczas zabiegu chirurgicznego, dlatego nie zaleca się jego stosowania u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu produktu leczniczego Spherox na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zabieg chirurgiczny (tj. biopsja lub implantacja produktu leczniczego Spherox) będzie wywierał znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W okresie rehabilitacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być również ograniczona z powodu zmniejszenia możliwości poruszania się. Dlatego pacjenci powinni zasięgnąć porady lekarza prowadzącego i ściśle przestrzegać jego zaleceń.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dostępne są informacje z badań klinicznych, z nieinterwencyjnego badania z udziałem młodzieży i z doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczące działań niepożądanych. Podczas leczenia produktem Spherox mogą wystąpić działania niepożądane związane z zabiegiem chirurgicznym (implantacją) lub z produktem Spherox.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z produktem Spherox przedstawiono w Tabeli 1 poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane związane z produktem Spherox

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie kości i szpiku
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk szpiku kostnego Wysięk w jamie stawowej Ból stawu Obrzęk stawu
	Niezbyt często	Chondromalacja (rozmiękanie chrząstki) Trzeszczenie w stawie Zablokowanie stawu Torbiel maziówkowa Chondropatia Zapalenie błony maziowej Wolne ciało stawowe
	Rzadko	Osteochondroza Martwica kości Powstawanie osteofitów Infekcyjne zapalenie stawów
	Nieznana	Zwłóknienie stawu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból
	Niezbyt często	Zaburzenia chodu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Przerost Utrata przeszczepu
	Rzadko	Rozwarstwienie przeszczepu Infekcja w miejscu implantacji Zapalenie fałdu podrzepkowego

Opis wybranych działań niepożądanych

Rozwarstwienie przeszczepu

Rozwarstwienie przeszczepu oznacza częściowe lub całkowite odłączenie się uformowanej tkanki od podchrzęstnej warstwy kości i otaczającej chrząstki. Całkowite rozwarstwienie przeszczepu jest poważnym powikłaniem, któremu mogą towarzyszyć dolegliwości bólowe. Do czynników ryzyka należą w szczególności nieleczone choroby współistniejące, takie jak niestabilność stawu lub brak stosowania się do protokołu rehabilitacji.

Przerost

W trakcie leczenia produktem leczniczym Spherox może nastąpić objawowy przerost w miejscu implantacji powodujący ból.

Działania niepożądane związane z zabiegiem chirurgicznym:

Podczas badań klinicznych i (lub) na podstawie spontanicznych zgłoszeń odnotowano poniższe działania niepożądane uznawane za związane z zabiegiem chirurgicznym:

- Klasyfikacja układów i narządów: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie płuc (częstość nieznana)
- Klasyfikacja układów i narządów: Zaburzenia naczyniowe: obrzęk limfatyczny (niezbyt często), zakrzepowe zapalenie żył (rzadko), zakrzepica żył głębokich (niezbyt często), krwiak (rzadko)
- Klasyfikacja układów i narządów: Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zatorowość płucna (niezbyt często)
- Klasyfikacja układów i narządów: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ból blizny pooperacyjnej (niezbyt często)
- Klasyfikacja układów i narządów: Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: wysięk w jamie stawowej (często), ból stawu (często), obrzęk stawu (często), zapalenie ścięgna (niezbyt często), osłabienie mięśni (niezbyt często), zespół bólu rzepekowo-udowy (niezbyt często), martwica kości (rzadko), zapalenie błony maziowej (niezbyt często), wolne ciało stawowe (niezbyt często)
- Klasyfikacja układów i narządów: Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ból (często), zaburzenia chodu (niezbyt często), dyskomfort (bardzo rzadko)
- Klasyfikacja układów i narządów: Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: naderwanie więzadła (niezbyt często), powikłania związane ze szwami (rzadko), rozejście się rany pooperacyjnej (rzadko)

Odnotowane działania niepożądane związane z produktem i zabiegiem chirurgicznym w większości przypadków nie były poważne.

Dzieci i młodzież

Zasadniczo działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały z porównywalną częstością i były podobnego typu co u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku istotnego przekroczenia zalecanej dawki (do 170 sferoid/cm² w badaniu zainicjowanym przez badacza z okresem obserwacji kontrolnej trwającym maksymalnie 12 miesięcy) nie stwierdzono żadnych negatywnych skutków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX02

Mechanizm działania

Procedura implantacji chondrocytów autologicznych (ang. autologous chondrocyte implantation, ACI) polega na pobraniu własnych chondrocytów pacjenta wyizolowanych ze zdrowej chrząstki, ich hodowli *in vitro*, a następnie wszczepieniu w miejscu ubytku chrząstki. Produkt leczniczy Spherox jest hodowany i wszczepiany w postaci trójwymiarowych sferoid.

Skuteczność kliniczna

Od 2004 roku produkt leczniczy Spherox dostępny jest dla pacjentów na imienne zamówienie w leczeniu ubytków chrząstki stopnia 3 lub 4 według klasyfikacji Outerbridge albo stopnia III lub IV według klasyfikacji ICRS (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). U chorych leczono głównie ubytki chrząstki w stawie kolanowym.

Produkt leczniczy Spherox oceniany był w prowadzonym metodą otwartej próby wieloośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym fazy II bez grupy kontrolnej, w którym wzięło udział 75 pacjentów z ogniskowymi ubytkami chrząstki (stopnia III lub IV wg klasyfikacji ICRS) o wielkości 4-10 cm² w stawie kolanowym. U dwudziestu pięciu pacjentów podano 10-30 sferoid na cm² ubytku, u 25 podano 40-70 sferoid na cm² ubytku, a u 25 podano 3-7 sferoid na cm² ubytku. Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat, ITT) objęła 73 pacjentów. Średni wiek pacjentów wyniósł 34 lata (zakres od 19 do 48 lat), średnia wartość wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI) wynosiła 25,2. We wszystkich trzech grupach dawkowania można było odnotować istotną poprawę ($\alpha < 0,05$) wyniku w skali do oceny stanu funkcjonalnego stawu kolanowego oraz choroby zwyrodnieniowej kości i stawów (ang. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS) po 12, 24, 36, 48 i 60 miesiącach w porównaniu z wynikiem sprzed leczenia. We wszystkich grupach dawkowania średni całkowity wynik w skali KOOS od 0 (wynik najgorszy) do 100 (wynik najlepszy) wzrósł w pierwszym roku leczenia z $57,0 \pm 15,2$ do $73,4 \pm 17,3$ i nadal nieznacznie wzrastał, dochodząc do $74,6 \pm 17,6$ punktu po 18 miesiącach, $73,8 \pm 18,4$ punktu po dwóch latach, $77,0 \pm 17,8$ punktów po upływie trzech lat, $77,1 \pm 18,6$ punktu po czterech latach i $76,9 \pm 19,3$ podczas ostatniej wizyty kontrolnej po pięciu latach. W każdej grupie dawkowania odnotowano zmiany o podobnym zakresie, a w trzech analizach (w parach) nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic między grupami.

W dodatkowych skalach oceny, np. w skali Międzynarodowego Komitetu Dokumentacji Badań Stawu Kolanowego (ang. International Knee Documentation Committee, IKDC; subiektywna ocena stawu kolanowego) i w skali Lysholm, także odnotowano istotną poprawę po 12, 24, 36, 48 i 60 miesiącach w porównaniu z wartością uzyskaną przed leczeniem.

W ocenie wyników naprawy zmian w tkance kostnej na podstawie badań obrazowych wykonywanych metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI) według systemu do oceny stopnia naprawy tkanki chrzęstnej (ang. Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue, MOCART) (0 = wynik najgorszy; 100 = wynik najlepszy) wykazano w ciągu pierwszych 60 miesięcy poprawę z 59,8 punktu podczas wizyty 2. (3 miesiące po leczeniu) maksymalnie do 75,0 punktu w grupie pacjentów, u których implantowano 3-7 sferoid na cm² ubytku, z 64,5 punktu podczas wizyty 2. maksymalnie do 76,4 punktu w grupie, w której implantowano 10-30 sferoid na cm²

ubytku i z 64,7 punktu podczas wizyty 2. maksymalnie do 73,6 punktu w grupie, w której implantowano 40-70 sferoid na cm² ubytku.

Ponadto przeprowadzono wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną. Badanie to miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ubytków chrząstki (od 1 do <4 cm²) kłykcia kości udowej w stawie kolanowym produktem leczniczym Spherex i metodą mikroślamań w okresie 5 lat. Główne dane dotyczące skuteczności oparto o analizę wstępną przeprowadzoną 12 miesięcy po leczeniu. Dodatkowe analizy statystyczne przeprowadzono 24 miesiące, 36, 48 i 60 miesięcy po leczeniu.

Grupy leczenia były zrównoważone pod względem wielkości (liczebności), danych demograficznych i podstawowych cech choroby. Analizowana populacja składała się ze 102 pacjentów (41 kobiet, 61 mężczyzn) w wieku wynoszącym przeciętnie 37 lat (zakres od 18 do 49 lat), u których wskaźnik masy ciała (BMI) wynosił średnio 25,8. Wielkość ubytków wahała się w zakresie od 0,5 do 4 cm². W większości przypadków stwierdzono zmiany stopnia IVA, a następnie IIIB i IIIA według klasyfikacji ICRS (odpowiednio u 56, 22 i 10 pacjentów). U żadnego z pacjentów nie stosowano wcześniej leczenia zmian metodą mikroślamań na mniej niż rok przed przesiewem.

W ocenie całkowitego wyniku uzyskanego w skali KOOS w populacji ITT wykazano, że obie metody leczenia spowodowały statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem wyjściowym (dzień przed artroskopią). U pacjentów leczonych produktem Spherex średni całkowity wynik w skali KOOS (0-100 ± SD) wzrósł z 56,6 ± 15,4 w punkcie wyjściowym do 81,5 ± 17,3 24 miesiące po leczeniu. U pacjentów leczonych metodą mikroślamań średni całkowity wynik w skali KOOS wzrósł z 51,7 ± 16,5 do 72,6 ± 19,5 po 24 miesiącach (w obu grupach leczenia p < 0,0001). Na podstawie wyników analizy między grupami wykazano, że leczenie produktem Spherex nie ustępuje terapii metodą mikroślamań (próg tolerancji Δ o wartości 6,1 w przypadku dolnej granicy CI ustalonej na poziomie -0,4 w momencie oceny po 24 miesiącach).

Wyniki w późniejszych punktach czasowych były spójne z tymi wynikami. Całkowity wynik w skali KOOS w momencie kontroli po 60 miesiącach wynosił 84,5 ± 16,1 po leczeniu produktem leczniczym Spherex w porównaniu z 75,4 ± 19,6 po leczeniu metodą mikroślamań. Nie odnotowano istotnych różnic w łącznych wynikach oceny według systemu MOCART między dwoma grupami leczenia 3, 12, 18, 24 do 60 miesięcy po leczeniu.

Na podstawie wyników oceny w dodatkowych skalach według klasyfikacji IKDC, a także wyników uzyskanych w formularzu oceny aktualnego stanu zdrowia (ang. IKDC Current Health Assessment Form, IKDC) wykazano ogólną poprawę w porównaniu ze stanem wyjściowym w obydwu grupach leczenia, przy czym w grupie leczonej produktem Spherex wynik liczbowy był nieznacznie lepszy, ale nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Spherex analizowano w nieinterwencyjnym, wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 60 nastoletnich pacjentów z zamkniętymi płytkami nasadowymi (płytkami wzrostu) w wieku od 15 do <18 lat z ogniskowymi ubytkami chrząstki (stopnia III lub IV wg klasyfikacji ICRS) o wielkości 0,75 – 12,00 cm² w stawie kolanowym. Średni wiek pacjentów wynosił 16,5 lat (zakres od 15 do 17 lat), a średnia wartość wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI) wynosiła 23,9. Średni okres kontroli (SD), zdefiniowany jako odstęp między dniem implantacji a dniem wizyty kontrolnej zgodnie z dokumentacją lekarza, wynosił 48,4 (19,5) miesięcy. Średni (SD) całkowity wynik w skali KOOS w populacji dzieci i młodzieży w momencie kontroli wynosił 75,5 (18,2). Wyniki badania MRI według systemu MOCART (0 = wynik najgorszy; 100 = wynik najlepszy) w momencie kontroli wynosiły średnio (SD) 74,9 (18,5) i mieściły się w zakresie od minimalnie 30 do maksymalnie 100.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na charakter i planowane zastosowanie kliniczne produktu leczniczego Spherex konwencjonalne badania właściwości farmakokinetycznych, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nie mają zastosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Sferoidy utworzone *ex vivo* wszczepiano u myszy (podskórna implantacja eksplantów chrząstki ze sferoidami ludzkimi) lub u świnek miniaturowych (implantacja autologicznych sferoid w ubytkach chrząstki). Nie odnotowano żadnych cech odczynu zapalnego, zapalenia błony maziowej, zakażenia, odrzucenia przeszczepu, przerostu przeszczepu ani immunotoksyczności, potencjału onkogennego czy biodystrybucji materiału.

W badaniu biodystrybucji i potencjału onkogennego przeprowadzonym zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej (ang. Good Laboratory Practice, GLP) u myszy NSG wykazano brak oznak wskazujących na biodystrybucję i(lub) migrację komórek z implantowanych sferoid ludzkich. Nie stwierdzono podejrzenia potencjału onkogennego ani zwiększenia zachorowalności na nowotwory w wyniku wszczepienia sferoid. W badaniu u owiec także nie obserwowano biodystrybucji komórek po wstrzyknięciu sferoid do stawu kolanowego.

Wskazuje to na brak ryzyka związanego ze stosowaniem sferoid u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

72 godziny

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 1°C do 10°C

Nie zamrażać.

Nie poddawać napromienianiu.

Nie otwierać opakowania zewnętrznego przed użyciem produktu, aby zapobiec skażeniu drobnoustrojami.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Sferoidy dostarczane są w aplikatorze lub w ampułko-strzykawce jako jednostkowym opakowaniu bezpośrednim.

Aplikator (długość rdzenia 150 mm (co.fix 150)) zapakowany jest w jałową tubę i dodatkowo w zewnętrzną torebkę. Tuba może zawierać maksymalnie dwa rdzenie co.fix 150. Cewnik aplikatora wykonany jest z termoplastycznego poliuretanu, zatyczka uszczelniająca pokryta jest po jednej stronie kopolimerem akrylonitrylo-butadieno-styrenowym, a po jej drugiej stronie znajduje się korek z silikonu. Aplikator dostarczany jest razem z urządzeniem do aplikacji (jałowa strzykawka).

Ampułko-strzykawka składa się z cylindra z końcówką typu luer lock, pierścienia uszczelniającego i zaślepki. Zapakowana jest w jałową tubę z zakrętką i dodatkowo w zewnętrzną torebkę. Wszystkie elementy ampułko-strzykawki wykonane są z polipropylenu, a pierścień uszczelniający z izoprenu. Olej silikonowy służy jako środek poślizgowy. Ampułko-strzykawka dostarczana jest razem z urządzeniem do aplikacji (wbudowana kaniula lub rdzeń filtrujący).

Wielkości opakowań

Liczba dostępnych jednostkowych opakowań bezpośrednich zależy od rodzaju opakowania bezpośredniego oraz liczby sferoid niezbędnych do wypełnienia ubytku o określonej wielkości (10-70 sferoid/cm²).

Maksymalna pojemność jednego aplikatora wynosi 60 sferoid w izotonicznym roztworze chlorku sodu o objętości maksymalnie 200 mikrolitrów.

Maksymalna pojemność jednej ampułko-strzykawki wynosi 100 sferoid w izotonicznym roztworze chlorku sodu o objętości maksymalnie 1 000 mikrolitrów.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego:

Nie należy stosować produktu leczniczego Spherox, jeśli opakowanie bezpośrednie lub zewnętrzne jest uszkodzone, a zatem niejałowe.

Nie wolno przechowywać sferoid pozostałych po zabiegu w celu wykorzystania w późniejszym terminie.

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego i wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem leczniczym Spherox (odpady stałe i płynne), należy traktować i usunąć jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzenia ludzkiego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Lipsk
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 lipca 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 kwietnia 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
NIEMCY

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
NIEMCY

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu i stosowaniem produktu leczniczego Spherox w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format programu szkoleniowego oraz program kontrolowanej dystrybucji, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu szkolenie chirurgów oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego w zakresie właściwego sposobu nabywania, przechowywania oraz postępowania z tkankami i próbkami krwi oraz implantacji produktu leczniczego Spherox. Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić wszystkim chirurgom oraz innym przedstawicielom fachowego personelu medycznego, którzy mają stosować produkt leczniczy Spherox, w każdym państwie członkowskim, w którym ten produkt jest dopuszczony do obrotu, dostęp do materiałów edukacyjnych, w tym do:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Spherox;
- Materiałów szkoleniowych przeznaczonych dla chirurgów oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego;
- Listy kontrolnej dla osoby ordynującej lek.
- **Materiały szkoleniowe przeznaczone dla chirurgów i innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego** powinny zawierać następujące najważniejsze elementy:
 - informacje dotyczące produktu leczniczego Spherox, w tym zatwierdzone wskazane do stosowania zgodnie z ChPL;
 - szczegółowy opis procedury biopsji i pobierania próbek krwi, w tym konieczność wykonania badań na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C, HIV i kiły;
 - szczegółowy opis implantacji produktu leczniczego Spherox;
 - opis przygotowania do zabiegu i dalszego monitorowania pacjenta, w tym zalecenia dotyczące programu rehabilitacji po biopsji i implantacji;
 - instrukcje dotyczące postępowania w przypadku zdarzeń lub działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas/po biopsji i (lub) implantacji;
 - informacje dotyczące konieczności oficjalnego potwierdzenia przeprowadzenia szkolenia przed (pierwszą) procedurą biopsji;
 - informacje dotyczące znaczenia wypełnienia listy kontrolnej osoby ordynującej lek.
- **Lista kontrolna dla osoby ordynującej lek** powinna zawierać następujące kluczowe elementy:
 - potwierdzenie, że właściwy pacjent otrzymał odpowiedni produkt leczniczy zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem określonym w ChPL;
 - instrukcje dotyczące kwalifikowania się pacjenta, w tym konieczność wykonania badań przesiewowych i badań na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu C, wirusowego zapalenia wątroby typu B, HIV i kiły;
 - potwierdzenie, że materiał implantowano po właściwej stronie ciała pacjenta;
 - konkretną wzmiankę o tym, że pacjent został poinformowany o korzyściach i zagrożeniach wynikających z zastosowania produktu leczniczego oraz z powiązanych procedur i że zrozumiał przekazane mu informacje;
 - instrukcje dotyczące postępowania w przypadku zdarzeń lub działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas/po biopsji i (lub) implantacji.

Podmiot odpowiedzialny powinien upewnić się, że w każdym państwie członkowskim, w którym Spherox jest dopuszczony do obrotu, wdrożono system mający na celu kontrolę dostępu do produktu w stopniu większym niż gwarantują to rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Przed przepisaniem i wydaniem produktu należy spełnić następujące wymagania:

- Należy wykonać u pacjenta specjalne badania w celu zapewnienia zgodności ze ściśle określonymi kryteriami klinicznymi.
- Pacjent powinien potwierdzić, że przekazano mu informacje o produkcie i że je zrozumiał.

- Produkt będzie dostępny wyłącznie dla wykwalifikowanych chirurgów i wyspecjalizowanych chirurgów przeszkolonych w procedurze implantacji chondrocytów autologicznych (ang. ACI) produktu leczniczego Spherox oraz w związku z tym jest ograniczony do stosowania przez odpowiednio wyspecjalizowane ośrodki opieki zdrowotnej.
- Środki zapewniające możliwość monitorowania stosowania produktu oraz identyfikacji pacjenta i produktu na każdym etapie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Torebka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spherox 10-70 sferoid/cm² zawiesina do implantacji
sferoidy ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Ten lek zawiera określoną liczbę sferoid ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą, zależną od wielkości ubytku (10-70 sferoid/cm²).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sodu chlorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do implantacji.

W przypadku systemu aplikacji co.fix 150 mm jako bezpośredniego opakowania jednostkowego:
{1 lub 2} system{-y} aplikacji co.fix 150 mm zawierające {liczba sferoid} sferoid w jałowej tubie

W przypadku strzykawki jako bezpośredniego opakowania jednostkowego:
1 strzykawka zawierająca {liczba sferoid} sferoid w jałowej tubie

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Do podania dostawowego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {DD miesiąc RRRR} {godzina} według CET

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze od 1°C do 10°C, nie zamrażać, nie poddawać napromienianiu, nie otwierać opakowania zewnętrznego przed użyciem produktu, aby zapobiec skażeniu drobnoustrojami.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera ludzkie komórki. Niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiału pochodzenia ludzkiego.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

W przypadku systemu aplikacji co.fix 150 mm jako bezpośredniego opakowania jednostkowego:
EU/1/17/1181/001

W przypadku strzykawki jako bezpośredniego opakowania jednostkowego:
EU/1/17/1181/002

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nazwisko pacjenta, numer identyfikacyjny pacjenta: {Nazwisko pacjenta}, {numer identyfikacyjny pacjenta}
Seria {Numer serii}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TUBA NASYSTEM APLIKACJI CO.FIX 150 MM LUB NA STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Spherox 10–70 sferoid/cm² zawiesina do implantacji

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dostawowego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {DD miesiąc RRRR} {godzina} według CET

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

{Numer identyfikacyjny pacjenta (w tym numer serii)}

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

W przypadku systemu aplikacji co.fix 150 mm jako bezpośredniego opakowania jednostkowego:
{1 lub 2} system{-y} aplikacji co.fix 150 mm w jałowej tubie

W przypadku strzykawki jako bezpośredniego opakowania jednostkowego:
1 strzykawka w jałowej tubie

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SYSTEM APLIKACJI CO.FIX 150 MM LUB STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

System aplikacji co.fix 150 mm:

Spherox 10–70 sferoid/cm² zawiesina do implantacji

Strzykawka:

Spherox 10–70 sferoid/cm² zawiesina do implantacji

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dostawowego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

System aplikacji co.fix 150 mm:

EXP {DD miesiąc RRRR} {godzina} według CET

Strzykawka:

EXP {DD miesiąc RRRR} {godzina} według CET

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

{Numer serii}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

{Liczba sferoid} sfer.

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Spherox 10-70 sferoid/cm² zawiesina do implantacji sferoidy ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub fizykoterapeucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Spherox i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Spherox
3. Jak stosować lek Spherox
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Spherox
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Spherox i w jakim celu się go stosuje

Spherox jest lekiem stosowanym do naprawy uszkodzeń chrząstki w stawie kolanowym u osób dorosłych i młodzieży, u której zakończył się proces wzrostu kości w danym stawie. Chrząstka to twarda, gładka warstwa znajdująca się wewnątrz stawów, pokrywająca powierzchnię zakończeń kości. Chroni kości i umożliwia płynne ruchy w stawach. Lek Spherox stosowany jest u osób dorosłych lub młodzieży, u której zakończył się proces wzrostu kości, gdy doszło do uszkodzenia chrząstki w stawie kolanowym, w tym wskutek ostrego urazu, na przykład w wyniku upadku, lub długotrwałego zużycia spowodowanego przez nieprawidłowe obciążenie stawu. Lek Spherox stosuje się w leczeniu ubytków o wielkości wynoszącej maksymalnie 10 cm².

Lek Spherox składa się z tak zwanych sferoid. Sferoida wygląda jak mała perła utworzona z komórek chrzęstnych i materiału chrząstki pozyskanego z organizmu pacjenta. W celu utworzenia sferoid podczas drobnego zabiegu z jednego ze stawów pacjenta pobiera się niewielki fragment chrząstki, a następnie hoduje w laboratorium, aby otrzymać lek. Sferoidy wszczepiane są operacyjnie w uszkodzoną chrząstkę i mocowane w jej uszkodzoną część. Przewiduje się, że z upływem czasu sferoidy wypełnią uszkodzone miejsce zdrową, prawidłowo działającą chrząstką.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Spherox

Kiedy nie stosować leku Spherox:

- jeśli nie zakończył się proces wzrostu kości w stawie kolanowym
- jeśli w zmienionym chorobowo stawie występuje zaawansowany odczyn zapalny z uszkodzeniem stawu (choroba zwyrodnieniowa kości i stawów)
- jeśli pacjent jest zakażony HIV (wirusem powodującym AIDS), wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku Spherox należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek inne zmiany w stawie lub jeśli pacjent ma nadwagę, ponieważ może to zmniejszyć szanse powodzenia zabiegu.

Najlepiej jest implantować lek Spherox w stawie, w którym nie stwierdza się innych zmian chorobowych. Przed implantacją leku Spherox lub najpóźniej podczas implantacji należy naprawić inne uszkodzenia stawu.

Po zabiegu może wystąpić krwawienie do stawu kolanowego i ewentualnie do jego okolic, głównie w przypadku zwiększonej skłonności pacjenta do krwawień lub jeśli podczas zabiegu nie można było w pełni zatrzymać krwawienia. Lekarz uprzednio sprawdzi ryzyko wystąpienia krwawienia po zabiegu. W danym przypadku pacjent otrzyma lek, który zmniejszy ryzyko krwawienia po zabiegu.

Program rehabilitacji

Po implantacji należy ściśle przestrzegać programu rehabilitacji. **Aktywność fizyczną** można wznowić **wyłącznie na zalecenie** lekarza prowadzącego. Zbyt wczesny powrót do intensywniej aktywności może zmniejszyć korzyści z leczenia i trwałość poprawy wynikającej z wszczepienia leku Spherox.

Inne przypadki, w których nie jest możliwe dostarczenie produktu Spherox

Nawet po pobraniu fragmentu chrząstki może się zdarzyć, że pacjent nie zostanie zakwalifikowany do leczenia lekiem Spherox. Ma to miejsce w przypadku, gdy jakość materiału pobranego podczas biopsji jest niedostateczna i uniemożliwia wytworzenie produktu. W tej sytuacji lekarz może być zmuszony do wyboru innej metody leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Spherox u dzieci i młodzieży, u których nie zakończył się proces wzrostu kości w danym stawie.

Spherox a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Spherox u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, ponieważ lek wszczepia się podczas zabiegu chirurgicznego. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zabieg chirurgiczny implantacji tego leku będzie miał znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W okresie rehabilitacji możliwość prowadzenia samochodu i obsługiwanie maszyn może być ograniczona. Należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza prowadzącego lub fizykoterapeuty.

3. Jak stosować lek Spherox

Lek Spherox może być wszczepiany wyłącznie przez lekarza specjalistę w placówce medycznej i wolno go stosować jedynie u pacjenta, dla którego został sporządzony.

Leczenie lekiem Spherox jest procesem dwuetapowym:

Wizyta 1:

Ocena uszkodzenia chrząstki, pobranie krwi i próbek

Podczas pierwszej wizyty lekarz zbada uszkodzenie chrząstki stawu kolanowego podczas operacji zwiadowczej. Zazwyczaj w czasie minimalnie inwazyjnego zabiegu endoskopowego (artroskopii) przez bardzo małe nacięcie wprowadza się specjalne urządzenie umożliwiające obejrzenie wnętrza stawu kolanowego.

Jeśli lekarz uzna, że pacjent kwalifikuje się do leczenia lekiem Spherox, pobierze niewielki **fragment chrząstki stawowej**. Najprawdopodobniej pobranie nastąpi z tego samego stawu kolanowego, który ma być leczony. Z tego fragmentu tkanki w laboratorium wyodrębni się komórki chrzęstne i namnaża je w hodowli, aby otrzymać sferoidy, z których składa się lek Spherox. Proces ten trwa zwykle około 6 do 8 tygodni.

Wizyta 2:

Implantacja leku Spherox

Podczas drugiego zabiegu lek Spherox wszczepiany jest w uszkodzony obszar chrząstki w stawie kolanowym. Można to również wykonać w czasie minimalnie inwazyjnego zabiegu endoskopowego.

Rehabilitacja

Należy przestrzegać indywidualnego programu rehabilitacji, aby umożliwić prawidłowy przebieg procesu zdrowienia stawu kolanowego. Może to potrwać maksymalnie jeden rok. Lekarz lub fizykoterapeuta przekażą pacjentowi odpowiednie zalecenia.

Bardzo ważne: Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza prowadzącego i fizykoterapeuty. W przypadku **niezastosowania się do programu rehabilitacji** może wzrosnąć ryzyko niepowodzenia leczenia.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zginania i obciążania leczonego stawu. W trakcie rehabilitacji dopuszczalne obciążenie stawu kolanowego będzie stopniowo wzrastać. Czas zwiększania obciążenia będzie zależał na przykład od masy ciała pacjenta i zakresu uszkodzenia chrząstki. Zależnie od stanu leczonego stawu kolanowego może być konieczne noszenie stabilizatora ortopedycznego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z leczeniem lekiem Spherox należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub fizykoterapeuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane występujące po implantacji leku Spherox są przeważnie związane z zabiegiem chirurgicznym. Odnotowane działania niepożądane spowodowane lekiem lub zabiegiem w większości przypadków nie były poważne.

Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej poważnych działań niepożądanych:

- nadwrażliwość (uczulenie) (może wystąpić jeden lub więcej z następujących objawów: zaczerwienienie skóry, obrzęk w obszarze zabiegu, niskie ciśnienie krwi, trudności w oddychaniu, obrzęk języka lub gardła, słabe i przyspieszone tętno, nudności, wymioty, biegunka, zawroty głowy, omdlenie, gorączka)
- zakrzep krwi w głębokiej żyłę (może wystąpić jeden lub więcej z następujących objawów: obrzęk w nodze, ból, podwyższenie temperatury w nodze)

Inne działania niepożądane

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstotliwością:

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób

- nagromadzenie płynu w kolanie
- ból kolana
- obrzęk kolana
- gromadzenie się nadmiaru płynu w szpiku kostnym
- ból

Niezbyt często: mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób

- zwiększenie rozmiarów komórek chrzęstnych, rozmiękanie chrząstki. ***Mogą występować objawy takie jak obrzęk lub ból tkanek wokół stawu kolanowego.***
- trzeszczenie w kolanie
- zablokowanie stawu kolanowego
- ograniczenie możliwości chodzenia
- pojawienie się skupisk (grudek) tkanki w stawie kolanowym, fragment chrząstki lub kości, który swobodnie unosi się w przestrzeni stawu kolanowego. ***Mogą występować objawy takie jak bezbolesny ciężki obrzęk leczonego kolana, nagły ból lub trudności w poruszaniu leczonym kolaniem.***
- komórki chrzęstne zawarte w leku Spherox nie przeżyły i nie namnażają się
- jakiegokolwiek uszkodzenie chrząstki stawu kolanowego
- zaburzenia więzadła
- zapalenie ścięgna
- osłabienie mięśni
- ból przedniej części kolana lub rzepki
- obrzęk leczonej nogi w wyniku zablokowania przepływu płynu tkankowego w naczyniach chłonnych
- ból tkanki bliznowatej
- zablokowanie naczynia krwionośnego w płucach
- stan zapalny wewnętrznej powierzchni torebki stawowej

Rzadko: mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 osób

- zaburzenia tworzenia się kości, martwica tkanki kostnej, tworzenie się kości poza układem kostnym. ***Mogą występować objawy takie jak obrzęk lub ból tkanek wokół stawu kolanowego.***
- infekcja w miejscu implantacji
- zapalenie stawu kolanowego spowodowane przez bakterie lub grzyby
- częściowe lub całkowite odłączenie się tkanki poniżej kości i otaczającej chrząstki
- zapalenie szpiku kostnego spowodowane przez bakterie lub grzyby
- zapalenie skóry i (lub) tkanki miękkiej spowodowane przez bakterie lub grzyby
- ból pod rzepką spowodowany zapaleniem tkanki miękkiej
- zapalenie żył połączone z powstawaniem zakrzepów krwi umiejscowionych w pobliżu powierzchni skóry (objawy: np. zaczerwienienie i (lub) podwyższenie ciepłoty skóry wzdłuż przebiegu żyły, tkliwość, ból)
- powikłania gojenia w obszarze zabiegu
- otwarcie zamkniętej rany
- powstawanie siniaków

Bardzo rzadko: mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 osób

- uczucie dyskomfortu

Nieznana: częstość nie może być określona

- nadmierne powstawanie tkanki bliznowatej w obrębie stawu kolanowego i (lub) otaczającej tkanki miękkiej
- zakażenie płuc

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub fizykoterapeucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Spherox

Ten produkt będzie starannie przechowywany przez personel medyczny w szpitalu, w którym lek zostanie podany pacjentowi, według następującej instrukcji przechowywania:

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (w temperaturze od 1°C do 10°C).

Nie zamrażać. Nie poddawać napromienianiu.

Nie otwierać opakowania zewnętrznego przed użyciem produktu, aby zapobiec skażeniu drobnoustrojami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Spherox

- Substancją czynną leku Spherox są sferoidy z komórek chrzęstnych i materiału chrząstki pozyskanego z organizmu pacjenta. Spherox zawiera 10-70 sferoid na cm² ubytku chrząstki.
- Pozostały składnik leku to: roztwór chlorku sodu użyty jako nośnik.

Jak wygląda lek Spherox i co zawiera opakowanie

Zawiesina do implantacji.

Lek Spherox składa się z tak zwanych sferoid zawierających żywe komórki chrzęstne oraz z części bezkomórkowej i służy do wypełniania ubytków chrząstki. Sferoidy wyglądają jak małe perły barwy białej do żółtawej. Ich nośnikiem jest przejrzysty, bezbarwny roztwór. Lek Spherox jest dostarczany lekarzowi w pojemniku w formie gotowej do implantacji. Pojemnikiem może być strzykawka lub specjalny system aplikacji o nazwie co.fix, czyli cewnik (wąska tuba) z rdzeniem o długości 150 mm. Aplikator co.fix 150 zapakowany jest w jałową tubę i dodatkowo w zewnętrzną torebkę. Ampułko-strzykawka zapakowana jest w jałową tubę i dodatkowo w zewnętrzną torebkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.