

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Spherox 10 - 70 sféroidov/cm² implantačná suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Sféroidy ľudských autológnych chondrocytov asociovaných s matrix na implantáciu, suspendované v izotonickom roztoku chloridu sodného.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Sféroidy sú sférické agregáty *ex vivo* expandovaných ľudských autológnych chondrocytov a samosyntetizovanej extracelulárnej matrix.

Každá naplnená injekčná striekačka alebo aplikátor obsahuje konkrétny počet sféroidov podľa veľkosti defektu (10 - 70 sféroidov/cm²), ktorý sa má liečiť.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Implantačná suspenzia.

Biele až žltkavé sféroidy autológnych chondrocytov asociovaných s matrix v čírom bezfarebnom roztoku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Náprava symptomatických defektov kĺbovej chrupavky femorálneho kondylu a kolenného jabĺčka u dospelých (III. alebo IV. stupeň podľa Medzinárodnej spoločnosti pre regeneráciu chrupavky a záchranu kĺbov [International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS]) s veľkosťou defektu do 10 cm² u dospelých a dospievajúcich s uzavretou epifyzeálnou rastovou platničkou v postihnutom kĺbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spherox je určený iba na autológne použitie. Musí ho podávať špecializovaný ortopedický chirurg v zdravotníckom zariadení.

Dávkovanie

Na jeden štvorcový centimeter defektu sa aplikuje 10 - 70 sféroidov.

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť lieku Spherox u pacientov starších ako 50 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Spherox u detí a dospievajúcich s ešte otvorenou epifyzeálnou rastovou platničkou v postihnutom kĺbe neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intraartikulárne použitie.

Liek Spherox sa pacientom podáva intraartikulárnou implantáciou.

Liečba liekom Spherox prebieha v dvoch krokoch.

V prvom kroku sa musí počas chirurgického zákroku (prednostne artroskopie alebo miniartrotómie) vykonať biopsia. Počas artroskopie alebo artrotómie sa má čo najpresnejšie stanoviť defekt a veľkosť defektu chrupavky. Po biopsii sa bunky chrupavky kultivujú vo výrobnom pracovisku, až kým nevytvoria sféroidy, ktoré tvoria liek Spherox. Tento proces trvá asi 6 až 8 týždňov.

V druhom kroku sa musí počas chirurgického zákroku (prednostne artroskopie alebo miniartrotómie) vykonať implantácia. Vyžaduje sa debridement v oblasti defektu. Subchondrálna platnička nemá byť poškodená. Sféroidy sa dodávajú v naplnenej injekčnej striekačke alebo v aplikátore [dĺžka stopky 150 mm (co.fix 150)]. Sféroidy sa majú rovnomerne aplikovať na bázu defektu a v prípade potreby sa majú naniesť na celú oblasť defektu pomocou chirurgických nástrojov. Sféroidy do 20 minút samy prilnú na bázu defektu. Potom sa chirurgická rana môže uzavrieť bez ďalšieho zakrytia liečenej oblasti (napr. periosteálnym lalokom, matricou) alebo fixácie sféroidov s použitím fibrinového lepidla. Liečba defektov s veľkosťou do 10 cm² je vhodná v prípade jednotlivých defektov, ako aj priľahlých defektov (kombinovaná oblasť).

Pacienti liečení liekom Spherox musia podstúpiť špecifický rehabilitačný program (pozri časť 4.4). Tento program môže trvať až jeden rok v závislosti od odporúčania lekára.

Informácie o príprave a manipulácii s liekom Spherox, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Pacienti, ktorí nemajú úplne uzavretú epifyzeálnu rastovú platničku v postihnutom kĺbe.
- Primárna (generalizovaná) osteoartritída.
- Pokročilá osteoartritída postihnutého kĺbu (prekračujúca II. stupeň podľa Kellgrena a Lawrenca).
- Infekcia zapríčinená vírusom hepatitídy B (HBV), vírusom hepatitídy C (HCV) alebo HIV I/II.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatňovať požiadavky na sledovateľnosť liekov na báze pokročilej bunkovej terapie. Na zabezpečenie sledovateľnosti sa má názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta uchovávať počas obdobia 30 rokov po dátume expirácie lieku.

Autológne použitie

Spherox je určený výlučne na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nemá podať žiadnemu inému pacientovi ako darcovi. Spherox sa nesmie podať, ak sa informácie na označení lieku a prepravných dokumentoch nezhodujú s identitou pacienta. Pred podaním sa má tiež skontrolovať číslo objednávky (číslo šarže) na primárnom balení.

Všeobecné

Spherox sa nesmie aplikovať, ak je primárny alebo sekundárny obal poškodený, a preto nie je sterilný.

Aplikácia lieku Spherox u pacientov s defektmi chrupavky mimo kolenného kĺbu sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť lieku Spherox u pacientov s defektmi chrupavky mimo femorálneho kondylu a kolenného jabĺčka neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Opatrenia pri používaní

Liečba pacientov s lokálnymi zápalmi alebo s akútnymi, ako aj nedávnymi infekciami kostí alebo kĺbov sa má dočasne odložiť, kým sa nedoloží zotavenie z infekcie.

Z hlavných štúdií s liekom Spherox boli vylúčení pacienti s príznakmi chronických zápalových ochorení.

K možným komplikujúcim faktorom patria súbežné problémy s kĺbmi, ako je skorá osteoartritída, defekty subchondrálnej kosti, nestabilita kĺbu, lézie ligamentov alebo menisku, abnormálna distribúcia hmotnosti v kĺbe, vbočenie alebo vybočenie, nesprávna poloha alebo nestabilita jabĺčka a metabolické, zápalové, imunologické alebo neoplastické ochorenia postihnutého kĺbu. Úspešnosť postupu môže nepriaznivo ovplyvniť neliečený edém kosti zodpovedajúci defektu chrupavky, ktorý sa má liečiť. Ak je to možné, súbežné problémy s kĺbom treba napraviť pred implantáciou alebo najneskôr v čase implantácie lieku Spherox.

Pri rozhodovaní o liečbe fazetových defektov (tzv. kissing lesions väčších ako II. stupeň podľa ICRS) sa má vziať do úvahy stupeň prekrývania a miesto defektov v kĺbe.

Pooperačná hemartróza sa vyskytuje najmä u pacientov s predispozíciou na hemorágiu alebo s nedostatočnou chirurgickou kontrolou hemorágie. Pred operáciou sa majú vyšetriť hemostatické funkcie pacienta. Tromboprofylaxia sa má podať podľa miestnych usmernení.

Aplikácia lieku Spherox u obéznych pacientov sa neodporúča.

Rehabilitácia

Po implantácii má pacient dodržiavať príslušný rehabilitačný program. Fyzická aktivita sa má obnoviť podľa odporúčania lekára. Príliš skorá a intenzívna aktivita môže narušiť štep a trvanlivosť klinického prínosu lieku Spherox.

Po implantácii sa vyžaduje dodržiavanie primeraného rehabilitačného programu (najmä u pacientov s duševnými poruchami alebo so závislosťou).

Prípady, keď sa liek Spherox nemôže dodať

Ak výroba sféroidov nebola úspešná alebo ak nie sú splnené kritériá na vydanie, napr. v dôsledku nedostatočnej kvality biopsie, liek sa nemôže dodať. Lekár bude o tom okamžite informovaný.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Lokálne aplikované antibiotiká alebo dezinfekčné látky môžu byť pre kĺbovú chrupavku toxické, a preto sa priamy kontakt lieku Spherox s týmito látkami neodporúča.

Pacienti liečení kortikosteroidmi boli z hlavných štúdií s liekom Spherox vylúčení.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V prípade autológnych chondrocytov alebo sféroidov z autológnych chondrocytov nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa expozície lieku v tehotenstve.

Keďže liek Spherox sa používa na nápravu defektov chrupavky kĺbu, a preto sa implantuje počas chirurgického zákroku, jeho použitie u gravidných žien sa neodporúča.

Dojčenie

Keďže liek Spherox sa používa na nápravu defektov chrupavky kĺbu, a preto sa implantuje počas chirurgického zákroku, jeho použitie u dojčiacich žien sa neodporúča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o možných účinkoch liečby liekom Spherox na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Chirurgický zákrok (t.j. biopsia alebo implantácia lieku Spherox) bude mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas obdobia rehabilitácie môže byť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje tiež obmedzená z dôvodu zníženej pohyblivosti. Pacienti sa preto majú poradiť s ošetrojúcim lekárom a prísne dodržiavať jeho pokyny.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Informácie o nežiaducich reakciách sú k dispozícii z klinických skúšaní a neintervenčných štúdií u dospievajúcich ako aj skúseností po uvedení lieku na trh. Počas liečby liekom Spherox sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie súvisiace s chirurgickým zákrokom (implantáciou) alebo s liekom Spherox.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s liekom Spherox sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie v tabuľke 1 nižšie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$) a neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky súvisiace s liekom Spherox

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	zriedkavé	celulitída, osteomyelitída
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	precitlivenosť
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	edém kostnej drene, kĺbová efúzia, artralgia, opuch kĺbu
	menej časté	chondromalácia, zvuky kĺbov pri pohybe, zablokovanie kĺbu, synoviálna cysta,

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
		chondropatia, synovitída, voľné teleso v kĺbe
	zriedkavé	osteocondróza, osteonekróza, tvorba osteofytov, infekčná artritída
	neznáme	artrofibróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	bolesť
	menej časté	porucha chôdze
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	menej časté	hypertrofia, strataštep
	zriedkavé	delaminácia štep, infekcia v mieste implantátu, zápal infrapatelárneho tukového vankúša

Opis vybratých nežiaducich účinkov

Delaminácia štep

Delaminácia štep je čiastočné alebo úplné odlúčenie vytvoreného tkaniva od subchondrálnej kosti a okolitej chrupavky. Úplná delaminácia štep je závažná komplikácia, ktorá môže byť sprevádzaná bolesťou. K rizikovým faktorom patria najmä neliečené súbežné ochorenia, ako je nestabilita kĺbu alebo nedodržiavanie rehabilitačného protokolu.

Hypertrofia

Počas liečby liekom Spherox sa môže vyskytnúť symptomatická hypertrofia v mieste implantátu, ktorá spôsobuje bolesť.

Nežiaduce reakcie súvisiace s chirurgickým zákrokom:

V priebehu klinických skúšaní a/alebo zo spontánnych zdrojov boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie považované za súvisiace s chirurgickým zákrokom:

- SOC Infekcie a nákazy: zápal pľúc (neznáme)
- SOC Poruchy ciev: lymfedém (menej časté), tromboflebitída (zriedkavé), trombóza hlbokých žíl (menej časté), hematóm (zriedkavé)
- SOC Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: pľúcna embólia (menej časté)
- SOC Poruchy kože a podkožného tkaniva: bolesť jazvy (menej časté)
- SOC Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: kĺbová efúzia (časté), artralgia (časté), opuch kĺbov (časté), tendonitída (menej časté), svalová slabosť (menej časté), syndróm patelofemorálnej bolesti (menej časté), osteonekróza (zriedkavé), synovitída (menej časté), uvoľnené teleso v kĺbe (menej časté)
- SOC Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: bolesť (časté), porucha chôdze (menej časté), nepohodlie (veľmi zriedkavé)
- SOC Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu: natiahnutie väzov (menej časté), komplikácie súvisiace s chirurgickými stehmi (zriedkavé), dehiscencia rany (zriedkavé)

Zaznamenané nežiaduce reakcie súvisiace s liekom a chirurgickým zákrokom boli vo väčšine prípadov nezávažné.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti boli nežiaduce reakcie v pediatrickej populácii podobné frekvenciou a typom ako u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípadoch, keď sa odporúčaná dávka výrazne prekročila (až 170 sféroidov/cm² v rámci skúšania iniciovaného skúšajúcim pracovníkom s následným obdobím sledovania v trvaní 12 mesiacov), sa nepozorovali žiadne negatívne účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky na poruchy kostrovej a svalovej sústavy, ATC kód: M09AX02

Mechanizmus účinku

Implantácia autológnych chondrocytov (ACI) je založená na extrakcii vlastných chondrocytov pacienta izolovaných zo zdravej chrupavky, ich kultivácii *in vitro* a následnej implantácii na miesto defektu chrupavky. Liek Spherox sa kultivuje a implantuje v podobe trojrozmerných sféroidov.

Klinická účinnosť

Liek Spherox je dostupný od roku 2004 pre konkrétnych pacientov na liečbu defektov chrupavky klasifikovaných ako 3. alebo 4. stupeň podľa Outerbridge, alebo III. alebo IV. Stupeň podľa ICRS (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Liečení boli najmä pacienti s defektom chrupavky v kolene.

Liek Spherox sa analyzoval v prospektívnom randomizovanom nekontrolovanom otvorenom multicentrickom klinickom skúšaní vo fáze II, na ktorej sa zúčastnilo 75 pacientov s fokálnym defektom chrupavky (III. alebo IV. stupeň podľa ICRS) v kolene s veľkosťou defektu 4 - 10 cm². Dvadsaťpäť pacientov bolo liečených 10 - 30 sféroidmi/cm² defektu, 25 pacientov bolo liečených 40 - 70 sféroidmi/cm² defektu a 25 pacientov bolo liečených 3 - 7 sféroidmi/cm² defektu. Liečená populácia (*Intention-to-treat*, ITT) pozostávala zo 73 pacientov. Priemerný vek pacientov bol 34 rokov (v rozmedzí od 19 do 48 rokov) s priemerným indexom telesnej hmotnosti (BMI) 25,2. Vo všetkých troch skupinách dávkovaní sa po 12, 24, 36, 48 a 60 mesiacoch pozorovalo významné zlepšenie ($\alpha < 0,05$) skóre KOOS (Skóre poranenia kolena a výsledku osteoartritídy) v porovnaní so skóre pred liečbou. V prípade všetkých skupín dávkovaní sa priemerné celkové skóre KOOS na stupnici od 0 (najhoršie) do 100 (najlepšie) v prvom roku po liečbe zvýšilo z $57,0 \pm 15,2$ na $73,4 \pm 17,3$ a naďalej sa trochu zvyšovalo, pričom po 18 mesiacoch dosiahlo hodnotu $74,6 \pm 17,6$, po dvoch rokoch $73,8 \pm 18,4$, po troch rokoch $77,0 \pm 17,8$, $77,1 \pm 18,6$ po štyroch rokoch a $76,9 \pm 19,3$ pri záverečnej následnej kontrole po piatich rokoch. Zmeny v každej skupine dávkovaní mali podobný rozsah a vo vzájomných (párových) analýzach troch skupín sa neodhalili štatisticky významné rozdiely medzi skupinami.

Ďalšie skóre pacientov, napr. skóre Medzinárodného výboru pre dokumentáciu ochorení kolena (IKDC; subjektívne hodnotenie kolena) a Lysholmovo skóre takisto preukázali po 12, 24, 36, 48 a 60 mesiacoch významné zlepšenie v porovnaní s hodnotami pred liečbou.

Výsledky zobrazovania magnetickou rezonanciou (MRI) podľa hodnotiaceho systému nápravy tkaniva chrupavky na základe pozorovania magnetickou rezonanciou (MOCART) (0 = najhorší výsledok; 100 = najlepší výsledok) preukázali zlepšenie v prvých 60 mesiacoch z 59,8 bodu pri 2. návšteve (tri mesiace po liečbe) až na 75,0 bodu v skupine pacientov liečených 3 - 7 sféroidmi/cm² defektu, zo 64,5

bodou pri 2. návšteve až na 76,4 bodu v dávkovacej skupine 10 - 30 sféroidov/cm² defektu a zo 64,7 bodu pri 2. návšteve až na 73,6 bodu v dávkovacej skupine 40 - 70 sféroidov/cm² defektu.

Vykonalo sa multicentrické prospektívne randomizované kontrolované klinické skúšanie vo fáze III. Cieľom tejto štúdie bolo porovnať účinnosť a bezpečnosť liečby defektov chrupavky (od 1 do menej než 4 cm²) pri femorálnom kondyle kolenného kĺbu liekom Spherox a liečby mikrofraktúrou počas obdobia piatich rokov. Pivotalné údaje účinnosti sa zakladali na predbežnej analýze 12 mesiacov po liečbe. Dodatočné štatistické vyhodnotenia sa uskutočnili 24, 36, 48 a 60 mesiacov po liečbe.

Liečebné skupiny boli vyvážené, pokiaľ ide o veľkosť, demografiu a ochorenie. Analyzovaná populácia zahŕňala 102 pacientov (41 žien, 61 mužov) s priemerným vekom 37 rokov (v rozmedzí od 18 do 49 rokov) a priemerným indexom telesnej hmotnosti (BMI) 25,8. Veľkosť defektu sa pohybovala od 0,5 do 4 cm². Väčšinou sa vyskytoval stupeň IV A podľa ICRS a potom nasledovali stupne IIIB a IIIA (56, 22 a 10 pacientov). Ani jeden z pacientov nepodstúpil liečbu lézie mikrofraktúrou menej ako jeden rok pred skrútingom.

Vyhodnotenie celkového skóre KOOS v populácii ITT preukázalo, že obidve liečby viedli v porovnaní s východiskovými hodnotami k štatisticky významnému zlepšeniu (deň pred artroskopiou). V prípade pacientov liečených liekom Spherox sa celkové priemerné skóre KOOS (stupnica 0 - 100 ± SD) zvýšilo z východiskovej hodnoty 56,6 ± 15,4 na 81,5 ± 17,3 24 mesiacov po liečbe. V prípade pacientov liečených mikrofraktúrou sa priemerné celkové skóre KOOS zvýšilo z 51,7 ± 16,5 na 72,6 ± 19,5 po 24 mesiacoch ($p < 0,0001$ pre obe liečebné skupiny). Pokiaľ ide o analýzu medzi skupinami, liečba liekom Spherox prešla testom podobnej účinnosti v porovnaní s mikrofraktúrou (Δ 6,1 s nižšou hranicou IS v hodnote -0,4 pri vyhodnotení po 24 mesiacoch).

Výsledky v neskorších časových bodoch boli konzistentné s týmito nálezmi. Pri kontrole v 60. mesiaci bolo celkové skóre KOOS 84,5 ± 16,1 po liečbe liekom Spherox v porovnaní so 75,4 ± 19,6 po mikrofraktúre.

Celkové skóre MOCART 3, 12, 18, 24 do 60 mesiacov po liečbe sa medzi oboma liečebnými skupinami významne neodlišovalo.

Na základe podskóre IKDC, ako aj výsledkov formulára hodnotenia zdravia v súčasnosti IKDC a modifikovaného Lysholmovho skóre sa takisto zistilo celkové zlepšenie v obidvoch liečebných skupinách oproti východiskovým hodnotám, pričom sa dosiahli numericky trochu lepšie výsledky v skupine liečenej liekom Spherox, avšak bez štatistickej významnosti.

Pediatrická populácia

Spherox sa analyzoval v neintervenčnej, otvorenej, multicentrickej pozorovacej štúdii u 60 dospievajúcich pacientov s uzavretými epifyzeálnymi rastovými platničkami vo veku 15 až < 18 rokov s fokálnym defektom chrupavky (III. alebo IV. stupeň podľa ICRS) v kolene s veľkosťou defektu 0,75 - 12,00 cm². Priemerný vek pacientov bol 16,5 rokov (rozsah 15 až 17 rokov) s priemerným indexom telesnej hmotnosti (BMI) of 23,9. Priemerný (SD) čas sledovania definovaný ako interval medzi dátumom implantácie a dátumom kontroly zdokumentovanej lekárom bol 48,4 (19,5) mesiacov. Priemerné (SD) celkové skóre KOOS v pediatrickej populácii bolo v čase kontrolnej návštevy 75,5 (18,2). Výsledky MRI podľa skórovacieho systému MOCART (0 = najhorší výsledok; 100 = najlepší výsledok) pri kontrole bol v priemere (SD) 74,9 (18,5) a v rozsahu od minimálnej hodnoty 30 do maximálnej hodnoty 100.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na povahu a určené klinické použitie lieku Spherox nie je možné aplikovať konvenčné štúdie farmakokinetiky, absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sféroidy vytvorené ex vivo sa implantovali myšiam (subkutánna implantácia explantátov chrupavky v s ľudskými sféroidmi) alebo malým prasiatkam (autológne sféroidy implantované do defektov chrupavky). Nepozorovali sa žiadne príznaky zápalu, synovitídy, infekcií, rejekcie, hypertrofie alebo toxicity imunitného systému, tumorogenicity alebo biodistribúcie.

Pri skúmaní biodistribúcie a tumorogenicity spĺňajúcom požiadavky GLP sa v prípade NSG myši nepreukázali nijaké príznaky biodistribúcie a/alebo migrácie z implantovaných ľudských sféroidov. Nezistilo sa žiadne podozrenie na potenciálnu tumorogénu alebo zvýšený výskyt nádorov v dôsledku implantovaných sféroidov. V štúdií na ovciach sa po injekcii sféroidov do kolenného kĺbu takisto nepozorovala biodistribúcia.

Z toho vyplýva, že pri použití sféroidov u ľudí nehrozia žiadne riziká.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

72 hodín

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote od 1 °C do 10 °C.

Nezmrazujú sa.

Nevystavujú sa žiareniu.

Neotvára sa vonkajší obal pred použitím, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Sféroidy sa dodávajú v aplikátore alebo v naplnenej injekčnej striekačke ako primárne jednotkové balenie.

Aplikátor [dĺžka stopky 150 mm (co.fix 150)] je zabalený v sterilnej tube a obalený ďalším vreckom. Tuba môže obsahovať maximálne dva systémy co.fix 150. Katéter aplikátora je vyrobený z termoplastického polyuretánu, tesniaca zátk je na jednej strane z akrylonitrilbutadiénstyrénu a na druhej strane je zo silikónu. Aplikátor sa dodáva s aplikačným zariadením (sterilná injekčná striekačka).

Naplnená injekčná striekačka sa skladá z luerového zámku, tesniaceho krúžku a krycieho uzáveru. Je zabalená v sterilnej tube so skrutkovacím uzáverom a obalená ďalším vreckom. Všetky časti naplnenej injekčnej striekačky sú vyrobené z polypropylénu, tesniaci krúžok je vyrobený z izoprénu. Silikónový olej slúži ako lubrikant. Naplnená injekčná striekačka sa dodáva s aplikačným zariadením (zavedená kanyla alebo filtračná stopka).

Veľkosti balenia

Počet dodaných primárnych jednotkových balení závisí od typu primárneho jednotkového balenia a od počtu sféroidov potrebných na konkrétnu veľkosť defektu (10 - 70 sféroidov/cm²).

Jeden aplikátor má maximálnu kapacitu 60 sféroidov v objeme až 200 mikrolitrov izotonického roztoku chloridu sodného.

Jedna naplnená injekčná striekačka má maximálnu kapacitu 100 sféroidov v objeme až 1 000 mikrolitrov izotonického roztoku chloridu sodného.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku:

Ak je primárny alebo sekundárny obal poškodený, a preto nie je sterilný, liek Spherox sa nemá aplikovať.

Zvyšné sféroidy sa nesmú uchovávať na neskoršiu aplikáciu.

S nepoužitým liekom a všetkými materiálmi, ktoré boli v kontakte s liekom Spherox (pevný a tekutý odpad) sa má zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a majú sa zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1181/001

EU/1/17/1181/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
NEMECKO

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
NEMECKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Spherox na trh a jeho používaním v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom schváliť obsah a formát vzdelávacieho programu a kontrolovaného distribučného programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Vzdelávací program je zameraný na poskytovanie školenia chirurgom a ďalším zdravotníckym pracovníkom (ZP), pokiaľ ide o náležité získanie, uchovávanie a manipuláciu s tkanivom a krvnými vzorkami a aplikáciu lieku Spherox.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek Spherox uvedený na trh, všetci chirurgovia a ďalší zdravotnícki pracovníci, ktorí pravdepodobne budú Spherox používať, mali prístup k vzdelávacím materiálom vrátane:

- Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) pre Spherox,
- Vzdelávacieho materiálu pre chirurgov a ďalších zdravotníckych pracovníkov,
- Zoznamu pre predpisujúcich lekárov.
- **Vzdelávací materiál pre chirurgov a ďalších zdravotníckych pracovníkov (ZP)** bude obsahovať tieto kľúčové prvky:
 - Informácie o lieku Spherox vrátane schválenej indikácie podľa SPC,
 - Podrobný opis postupu biopsie a odberu krvi, vrátane potreby testovania na hepatitídu B, hepatitídu C, HIV a syfilis,
 - Podrobný opis aplikácie lieku Spherox,
 - Príprava pacienta na zákrok a následné monitorovanie, vrátane odporúčaní o rehabilitačnom programe po biopsii a implantácii,
 - Pokyny o tom, ako riešiť nežiaduce udalosti alebo reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas biopsie/po biopsii a počas implantácie/po implantácii,
 - Potreba oficiálneho potvrdenia, že školenie prebehlo pred (prvým) zákrokom biopsie,
 - Dôležitosť vyplnenia kontrolného zoznamu pre predpisujúcich lekárov.
- **Kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov** bude obsahovať tieto kľúčové prvky:
 - Potvrdenie, že pacient prijímajúci liek je ten správny pacient prijímajúci správny liek v schválenej indikácii podľa SPC,
 - Pokyny týkajúce sa spôsobilosti pacienta vrátane nutnosti prevedenia skríningu a testovania na hepatitídu C, hepatitídu B, HIV a syfilis,
 - Potvrdenie príslušného miesta implantácie,
 - Špecifický odkaz na skutočnosť, že pacient bol informovaný o prínosoch a rizikách lieku a súvisiacich postupoch a rozumie im,
 - Pokyny o tom, ako riešiť nežiaduce udalosti a reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas biopsie/po biopsii a/alebo počas implantácie/po implantácii.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby bol v každom členskom štáte, v ktorom je liek Spherox uvedený na trh, zavedený systém, ktorého cieľom je kontrolovať prístup k lieku nad rámec kontroly zabezpečenej bežnými opatreniami na minimalizáciu rizík. Pred predpísaním a vydaním lieku musia byť splnené tieto požiadavky:

- Konkrétne testovanie pacienta s cieľom zabezpečiť dodržanie prísne definovaných klinických kritérií,
- Pacient má dokumentovať, že prijal informácie o lieku a že im porozumel,
- Liek bude dostupný len pre chirurgov kvalifikovaných a špecializovaných chirurgov vyškolených v postupoch ACI s liekom Spherox, a preto je vyhradený pre náležité špecializované zdravotnícke zariadenia,
- Opatrenia na zabezpečenie sledovateľnosti lieku a záruka identifikácie pacienta a lieku pri každom kroku.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Váček

1. NÁZOV LIEKU

Spherox 10 - 70 sféroidov/cm² implantačná suspenzia
sféroidy ľudských autológnych chondrocytov asociovaných s matrix

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje špecifický počet sféroidov ľudských autológnych chondrocytov asociovaných s matrix podľa veľkosti defektu (10 - 70 sféroidov/cm²).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: chlorid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Implantačná suspenzia.

V prípade aplikačného systému co.fix 150 mm ako primárneho jednotkového balenia:

{1 alebo 2} aplikačný systém {aplikačné systémy} co.fix 150 mm obsahujúci {obsahujúce} {počet sféroidov} sféroidov v sterilnej tube

V prípade injekčnej striekačky ako primárneho jednotkového balenia:

1 injekčná striekačka obsahujúca {počet sféroidov} sféroidov v sterilnej tube

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intraartikulárne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {DD mesiac RRRR} o {hodina} hod. SEČ

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote od 1 °C do 10 °C, nezmrazujte, nevystavujte žiareniu, neotvárajte vonkajší obal pred použitím, aby ste zabránili mikrobiálnej kontaminácii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské bunky. Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musia zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na manipuláciu s odpadom ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CO.DON GmbH, Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig, Nemecko
Tel +49 341 99190 200, Fax +49 341 99190 309, E-mail info@codon.de

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

V prípade aplikačného systému co.fix 150 mm ako primárneho jednotkového balenia:
EU/1/17/1181/001

V prípade injekčnej striekačky ako primárneho jednotkového balenia:
EU/1/17/1181/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Meno pacienta, identifikačné číslo pacienta: {Meno pacienta}, {identifikačné číslo pacienta}
Lot {číslo šarže}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovatelné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA SEKUNDÁRNOM OBALE

TUBA NA APLIKAČNÝ SYSTÉM CO.FIX 150 MM ALEBO INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Spherox 10 – 70 sféroidov/cm² implantačná suspenzia

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intraartikulárne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {DD mesiac RRRR} o {hodina} hod. SEČ

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

{identifikačné číslo pacienta (vrátane čísla šarže)}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

V prípade aplikačného systému co.fix 150 mm ako primárneho jednotkového balenia:
{1 alebo 2} aplikačný systém {aplikačné systémy} co.fix 150 mm v sterilnej tube

V prípade injekčnej striekačky ako primárneho jednotkového balenia:
Injekčná striekačka v sterilnej tube

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
APLIKAČNÝ SYSTÉM CO.FIX 150 MM ALEBO INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Aplikačný systém co.fix 150 mm:

Spherox 10 – 70 sféroidov/cm² implantačná suspenzia

Injekčná striekačka:

Spherox 10 – 70 sféroidov/cm² implantačná suspenzia

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intraartikulárne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Aplikačný systém co.fix 150 mm:

EXP {DD mesiac RRRR} o {hodina} hod. SEČ

Injekčná striekačka:

EXP {DD mesiac RRRR} o {hodina} hod. SEČ

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

{číslo šarže}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

{počet sféroidov} sf

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Spherox 10 - 70 sféroidov/cm² implantačná suspenzia sféroidy ľudských autológných chondrocytov asociovaných s matrix

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo fyzioterapeuta. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Spherox a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Spherox
3. Ako používať Spherox
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Spherox
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Spherox a na čo sa používa

Spherox je liek, ktorý sa používa na **nápravu poškodenej chrupavky kolena** u dospelých a dospievajúcich, u ktorých sa skončil rast kostí v kĺbe. Chrupavka je tvrdá, hladká vrstva vo vnútri vašich kĺbov na koncoch kostí. Chráni kosti a umožňuje kĺbom hladký pohyb. Spherox sa používa u dospelých alebo dospievajúcich, u ktorých sa skončil rast kostí, keď je chrupavka kolenného kĺbu poškodená, napríklad pri akútnom zranení ako je pád alebo dlhodobom opotrebovaní z dôvodu nesprávneho zaťažovania kĺbu. Spherox sa používa na liečbu defektov do veľkosti 10 cm².

Spherox obsahuje takzvané sféroidy. Sféroid vyzerá ako malá perla vytvorená z buniek chrupavky a chrupavkového materiálu, ktoré pochádzajú z vášho vlastného tela. Na výrobu sféroidov sa počas menšej operácie odoberie z jedného z vašich kĺbov malá vzorka chrupavky, ktorá rastie v laboratóriu a slúži na výrobu lieku. Sféroidy sa operačne implantujú do poškodenej oblasti chrupavky a priľnú na poškodenú oblasť. Očakáva sa, že časom napravia defekt zdravou a funkčnou chrupavkou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Spherox

Nepoužívajte Spherox:

- ak kosti v kolennom kĺbe ešte neprestali rásť,
- ak máte pokročilý zápal v kĺbe a kosti s poškodením postihnutého kĺbu (osteoartritída),
- ak máte infekciu spôsobenú vírusom HIV (vírus, ktorý spôsobuje AIDS), vírusom hepatitídy B alebo vírusom hepatitídy C.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný Spherox, obráťte sa na svojho lekára, ak máte akékoľvek iné problémy s kĺbmi alebo nadmernú hmotnosť, lebo to môže znížiť úspešnosť zákroku.

Spherox sa má prednostne implantovať do inak zdravého kĺbu. Iné problémy s kĺbom sa majú napraviť pred implantáciou alebo v čase implantácie lieku Spherox.

Po liečbe sa môže vyskytnúť krvácanie do kolenného kĺbu a možno aj do okolitej oblasti, hlavne ak máte zvýšený sklon ku krvácaniu alebo ak počas liečby nebolo možné krvácanie úplne zastaviť. Lekár vopred skontroluje riziko, že sa u vás môže po liečbe vyskytnúť krvácanie. V tom prípade dostanete liek na zníženie rizika krvácania po liečbe.

Rehabilitačný program

Po implantácii prísne dodržiavajte rehabilitačný program. Obnovte **fyzickú aktivitu len na základe pokynov** vášho lekára. Príliš skoré a intenzívne obnovenie aktivity môže znížiť prínos a trvanlivosť lieku Spherox.

Ďalšie prípady, keď sa Spherox nemôže dodať

Aj v prípade odobratia vzorky chrupavky sa môže stať, že nemôžete podstúpiť liečbu liekom Spherox. To môže nastať v prípade, že odobratá vzorka nemá dostatočnú kvalitu na výrobu lieku. Váš lekár možno bude musieť zvoliť pre vás alternatívnu liečbu.

Deti a dospievajúci

Spherox sa **nemá používať** u detí alebo dospievajúcich, ktorých kosti v kolennom kĺbe ešte neprestali rásť.

Iné lieky a Spherox

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Použitie lieku Spherox sa **neodporúča** u tehotných a dojčiacich žien, keďže sa implantuje počas chirurgického zákroku. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom pred tým, ako vám má byť podaný tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Chirurgický zákrok na implantovanie tohto lieku bude mať veľký vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vedenie vozidiel a obsluha strojov môžu byť počas obdobia rehabilitácie obmedzené. Dôsledne dodržiavajte pokyny svojho lekára alebo fyzioterapeuta.

3. Ako používať Spherox

Spherox smie implantovať len špecializovaný lekár v zdravotníckom zariadení a smie sa použiť len u pacienta, pre ktorého bol pripravený.

Liečba liekom Spherox prebieha v dvoch krokoch:

1. návšteva:

Posúdenie poškodenia chrupavky, odber vzorky a krvi

Počas prvej návštevy lekár vyšetří poškodenie vašej chrupavky kolena v rámci prieskumnej operácie. Zvyčajne sa to vykonáva ako tzv. operácia kľúčovou dierkou cez veľmi malé incízie (rezy) pomocou špeciálneho prístroja na preskúmanie vnútornej časti kolenného kĺbu (artroskopia).

Ak je Spherox pre vás vhodný, lekár odoberie malú **vzorku chrupavky z vášho kĺbu**.

Najpravdepodobnejšie to bude z rovnakého kolenného kĺbu, ktorý má byť liečený. Z tejto vzorky sa v laboratóriu extrahujú vaše chrupavkové bunky a potom sa nechajú rásť, aby vytvorili sféroidy, ktoré tvoria liek Spherox. Tento proces trvá asi 6 až 8 týždňov.

2. návšteva:

Implantácia lieku Spherox

Spherox sa počas druhej operácie implantuje do poškodenej oblasti chrupavky v kolennom kĺbe. To sa môže realizovať aj operáciou kľúčovou dierkou.

Rehabilitácia

Aby sa kolenný kĺb dobre zotavil, budete musieť dodržiavať individuálny rehabilitačný program. Môže trvať až jeden rok. Váš lekár alebo fyzioterapeut vám poskytne príslušné pokyny.

Veľmi dôležité: Dôsledne dodržiavajte odporúčania svojho lekára a fyzioterapeuta. Riziko neúspešnosti liečby sa môže zvýšiť, ak nebudete **dodržiavať rehabilitačný program**. Pri ohýbaní a zaťažovaní liečeného kĺbu je potrebná veľká opatrnosť. Počas obdobia rehabilitácie sa bude postupne zvyšovať zaťažovanie kĺbu. Rýchlosť postupného zaťažovania závisí napríklad od vašej telesnej hmotnosti a od rozsahu poškodenia chrupavky. V závislosti od stavu liečeného kolenného kĺbu možno budete musieť nosiť ortézu.

Ak máte nejaké ďalšie otázky týkajúce sa liečby liekom Spherox, opýtajte sa svojho lekára alebo fyzioterapeuta.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky, ktoré sa objavujú po implantácii lieku Spherox, väčšinou súvisia s operáciou. Zaznamenané vedľajšie účinky spôsobené buď liekom alebo operáciou boli vo väčšine prípadov nezávažné.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára:

- precitlivosť (alergia) (môže sa vyskytnúť jeden alebo niekoľko z nasledujúcich príznakov: sčervenanie kože, opuch liečenej oblasti, nízky krvný tlak, ťažkosti s dýchaním, opuchnutý jazyk alebo hrdlo, slabý a rýchly pulz, nevoľnosť, vracanie, hnačka, závrat, mdloby, horúčka),
- krvná zrazenina v žile (môže sa vyskytnúť jeden alebo niekoľko z nasledujúcich príznakov: opuch nohy, bolesť, zvýšené teplo v nohe)

Ďalšie vedľajšie účinky

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť v tejto frekvencii:

Časté: môžu postihnúť viac až 1 osobu z 10

- hromadenie tekutiny v kolene
- bolesť v kolene
- opuch v kolene
- nahromadenie prebytočnej tekutiny v kostnej dreni
- bolesť

Menej časté: môžu postihnúť až 1 osobu zo 100

- zväčšenie veľkosti buniek chrupavky, zmäknutie chrupavky. ***Môžu sa u vás vyskytnúť príznaky ako napríklad opuch a bolesť tkaniva okolo kolena.***
- praskajúce zvuky v kolene
- zablokovanie kĺbu v kolene
- porucha chôdze
- hrčka tkaniva, ktorá sa môže vyskytnúť v kolene, časť chrupavky alebo kosti voľne sa pohybujúce v priestore kolenného kĺbu. ***Môžu sa u vás vyskytnúť príznaky ako napríklad bezbolestný silný opuch liečeného kolena, náhla bolesť alebo problémy s pohybom liečeného kolena.***
- bunky chrupavky v lieku Spherox neprežijú a nerastú
- akékoľvek poškodenie chrupavky kolena
- porucha väzu
- zápal šľachy
- svalová slabosť
- bolesť v prednej časti kolena alebo jabĺčku
- opuch liečenej nohy spôsobený obmedzeným prietokom tkanivovej tekutiny cez lymfatické cievy
- bolesť zjazveného tkaniva
- upchatie krvných ciev v pľúcach
- zápal vnútornej vrstvy kĺbového puzdra

Zriedkavé: môžu postihnúť až 1 osobu z 1 000

- poruchy tvorby kosti, odumieranie kostného tkaniva, tvorba kosti mimo kostru. ***Môžu sa u vás vyskytnúť príznaky ako napríklad opuch a bolesť tkaniva okolo kolena.***
- infekcia v mieste implantácie
- zápal kolenného kĺbu spôsobený baktériami alebo plesňami
- čiastočné alebo úplné odlúčenie tkaniva pod kosťou a okolitou chrupavkou
- zápal kostnej drene spôsobený baktériami alebo plesňami
- zápal kože a/alebo mäkkého tkaniva spôsobený baktériami alebo plesňami
- bolesť pod jabĺčkom spôsobená zápalom mäkkého tkaniva
- zápal žíl s vytvorením krvnej zrazeniny v blízkosti povrchu kože (príznaky: napr. začervenanie a/alebo teplo v koži pozdĺž žily, citlivosť, bolesť)
- komplikácia hojenia v liečenej oblasti
- opätovné otvorenie už uzavretej rany
- podliatina

Veľmi zriedkavé: môžu postihnúť až 1 osobu z 10 000

- nepríjemný pocit

Neznáme: (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- nadmerná tvorba zjazveného tkaniva v kolennom kĺbe a/alebo okolitých mäkkých tkanivách
- infekcia pľúc

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo fyzioterapeuta. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Spherox

Tento liek budú dôkladne uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici, kde vám bude liek podaný, a pre nich určené pokyny na uchovávanie sú nasledujúce:

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po EXP.

Uchovávajte a prepravujte v chlade (od 1 °C do 10 °C).

Nezmrazujte. Nevystavujte žiareniu.

Neotvárajte vonkajší obal pred použitím, aby ste zabránili mikrobiálnej kontaminácii.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Spherox obsahuje

- Liečivo lieku Spherox sú sféroidy, ktoré sú zložené z buniek chrupavky a chrupavkového materiálu, ktorý pochádza z vášho vlastného tela.
Spherox obsahuje 10 - 70 sféroidov na cm² defektu chrupavky.
- Ďalšia zložka je chlorid sodný, ktorý sa používa ako prepravňý roztok.

Ako vyzerá Spherox a obsah balenia

Implantačná suspenzia.

Spherox obsahuje takzvané sféroidy, ktoré sa skladajú zo živých buniek chrupavky s nebunkovou časťou na nápravu defektov chrupavky. Sféroidy vyzerajú ako malé biele až žltkavé perly. Prepravujú sa v čírom bezfarebnom roztoku. Spherox sa dodáva lekárovi v nádobe pripravenej na aplikáciu. Touto nádobou môže byť injekčná striekačka alebo špeciálny aplikačný systém nazývaný co.fix, ktorý je katétrom (úzka trubička) s dĺžkou stopky 150 mm.

Aplikátor co.fix 150 je zabalený v sterilnej tube a je obalený ďalším vreckom.

Naplnená injekčná striekačka je zabalená v sterilnej tube a je obalená ďalším vreckom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig, Nemecko
Tel. +49 341 99190 200
Fax +49 341 99190 309
E-mail info@codon.de

Výrobca

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.