

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spherox 10-70 сфероиди/cm² суспензия за имплантиране

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Сфероиди от човешки, автоложни, свързани с матрикс хондроцити за имплантиране, суспендирани в изотоничен разтвор на натриев хлорид.

2.2 Качествен и количествен състав

Сфероидите представляват сферични агрегати на *ex vivo* експандирани човешки, автоложни хондроцити и самосинтезиран извънклетъчен матрикс.

Всяка предварително напълнена спринцовка или апликатор съдържа определен брой сфероиди в зависимост от размера на дефекта (10-70 сфероиди/cm²), който ще бъде лекуван.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия за имплантиране.

Бели до жълтеникави на цвят сфероиди от свързани с матрикс автоложни хондроцити в бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възстановяване на симптоматични дефекти на ставния хрущял на феморалния кондил и пателата на коляното (степен III или IV по скалата на Международната общност за регенерация на хрущяла и запазване на ставата {International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, [ICRS]}) за дефекти с размери до 10 cm² при възрастни и юноши със затворена епифизна растежна плочка в засегнатата става.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Spherox е предназначен само за автоложно приложение. Лекарственият продукт трябва да се прилага от специалист хирург-ортопед и в лечебно заведение.

Дозировка

Прилагат се по 10-70 сфероиди на квадратен сантиметър дефект.

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Spherox при пациенти на възраст над 50 години не са установени. Липсват данни.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Spherox при деца и юноши с все още отворена епифизна растежна плочка в засегнатата става не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интраартикуларно приложение.

Spherox се прилага на пациенти чрез интраартикуларна имплантиране.

Лечението със Spherox е процедура на два етапа.

При първия етап трябва да се направи биопсия по време на хирургическа интервенция (за предпочитане артроскопия или мини-артротомия). При артроскопия или артротомия хрущялният дефект и неговият размер трябва да бъдат определени възможно най-точно. След биопсия хрущялните клетки ще бъдат култивирани на мястото на производство, докато образуват сфероиди, които се съдържат в Spherox. Процесът отнема около 6 до 8 седмици.

При втория етап имплантирането трябва да бъде извършена по време на хирургическа интервенция (за предпочитане артроскопия или мини-артротомия). Необходим е дебридман на засегнатата от дефекта зона. Не трябва да се допуска нараняване на субхондралната пластинка. Сфероидите се предлагат под формата на предварително напълнена спринцовка или апликатор (с дължина на канюлата 150 mm (co.fix 150)). Сфероидите се нанасят равномерно по основата на дефекта, като при необходимост се разнасят с хирургични инструменти върху цялата повърхност на дефекта. В рамките на 20 минути сфероидите се самоприкрепят към повърхността на основата на дефекта. След това хирургичната рана може да бъде затворена без допълнително покриване на лекуваната зона (напр. периостално ламбо; матрикс) или фиксиране на сфероидите с фибриново лепило. Лечението на дефекти с размери до 10 cm² е подходящо за прилагане както на единични, така и на съседни дефекти (свкупна повърхност).

Пациентите, лекувани със Spherox, трябва да преминат през специфична програма за рехабилитация (виж точка 4.4). Продължителността на програмата може да бъде до една година в зависимост от препоръката на лекаря.

За информация относно приготвянето и работата със Spherox, вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Пациенти с непълно затворена епифизна растежна плочка в засегнатата става.
- Първичен (генерализиран) остеоартрит.
- Напреднал остеоартрит на засегнатия крайник (над степен II по скалата на Kellgren и Lawrence).
- Инфекция с хепатит В (HBV), хепатит С (HVC) или ХИВ I/II.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се приложат изискванията за проследимост на клетъчно-базирани лекарствени продукти за модерна терапия. За да се осигури проследимостта, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след изтичане на срока на годност на продукта.

Автоложна употреба

Spherox е предназначен само за автоложна употреба на лекарството и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти освен на донора. Spherox не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите и транспортните документи не отговаря на идентичността на пациента. Номерът на заявката (номерът на партидата) върху първичната опаковка трябва също да бъде проверен преди приложение.

Общи

Spherox не трябва да се прилага, ако първичната или вторичната му опаковка са повредени и следователно продуктът е нестерилен.

Прилагането на Spherox не се препоръчва при пациенти с хрущялни дефекти извън колянната става. Безопасността и ефикасността на Spherox при пациенти с хрущялни дефекти извън феморалния кондил и пателата на коляното не са установени. Липсват данни.

Предпазни мерки при употреба

Лечението на пациенти с локални инфекции или остри или скорошни костни и ставни инфекции следва да бъде временно отложено до документирани възстановяването от инфекцията.

Пациентите със симптоми на хронични възпалителни болести са изключени от основните проучвания на Spherox.

Потенциални фактори за настъпване на усложнения са съпътстващи ставни заболявания, например ранен остеоартрит, субхондрални костни дефекти, нестабилност на ставата, лезии в сухожилията или в менискуса, абнормно разпределение на теглото в ставата, варусна или валгусна деформация, изкривяване или нестабилност на пателата и метаболитни, възпалителни, имунологични или неопластични заболявания на засегнатата става. Наличието на нелекуван костен едем, съответстващ на планирания за лечение хрущялен дефект, може да повлияе негативно на изхода от процедурата. Ако е възможно, съпътстващите ставни проблеми следва да бъдат коригирани преди или най-късно към датата на имплантиране на Spherox.

При решение за лечение на срещуположно разположени дефекти („целуващи се лезии“ с размер над степен II по скалата на ICRS), следва да се вземат предвид степента на припокриване и разположението на дефектите.

Следоперативна хемартроза настъпва основно при пациенти с предразположение към кръвоизливи или недобър хирургичен контрол на кръвоизлив. Преди операция трябва да се изследват хемостазните показатели на пациента. Приложение на тромبوпрофилактика съгласно местните указания.

Не се препоръчва прилагане на Spherox при пациенти със затлъстяване.

Рехабилитация

След имплантирането пациентът трябва да бъде включен в подходяща програма за рехабилитация. Физическата активност трябва да бъде възстановена съгласно препоръките на лекаря. Прекалено ранното и интензивно физическо натоварване може да компрометира имплантирането и продължителността на клиничната полза от Spherox.

Изисква се спазване на адекватна програма за рехабилитация след имплантирането (особено при пациенти с психични разстройства или зависимости).

Случаи, в които Spherox не може да бъде доставен

Ако производството на сфероидите е неуспешно или критериите за освобождаване на партидата не са изпълнени, напр. поради недостатъчно високо качество на биопсията, лекарственият продукт не може да бъде доставен. Лекарят ще бъде незабавно уведомен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Локално приложени антибиотици или дезинфектанти може да са потенциално токсични по отношение на ставния хрущял и прекият контакт на Spherox с тези вещества не се препоръчва. Пациентите, подложени на лечение с кортикостероиди, са изключени от основните проучвания на Spherox.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват клинични данни за случаи на бременност с експозицията на автоложни хондроцити или сфероиди от автоложни хондроцити.

Тъй като Spherox се използва за възстановяване на хрущялни дефекти на ставите и следователно се имплантира по време на хирургическа интервенция, продуктът не се препоръчва за употреба при бременни жени.

Кърмене

Тъй като Spherox се използва за възстановяване на хрущялни дефекти на ставите и следователно се имплантира по време на хирургическа интервенция, продуктът не се препоръчва за употреба при кърмещи жени.

Фертилитет

Липсват данни за възможни ефекти от лечението със Spherox върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хирургическата процедура (т.е. биопсията или имплантирането на Spherox) ще повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. В периода на рехабилитацията способността за шофиране и работа с машини може също да бъде ограничена поради намалената подвижност. Поради това пациентите трябва да се консултират с лекуващия си лекар и стриктно да спазват неговите съвети.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Налична е информация за нежеланите реакции от клинични изпитвания и едно неинтервенционно проучване при юноши, както и от постмаркетинговия опит. По време на лечението със Spherox могат да настъпят нежелани реакции, свързани с хирургическата интервенция (имплантиране) или със Spherox.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани със Spherox, са описани по системно-органен клас и честота в Таблица 1 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от

честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, свързани със Spherox

Системо-органен клас (SOC)	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Редки	Целулит Остеомиелит
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Костномозъчен едем Излив на течност в ставата Артралгия Оток на ставата
	Нечести	Хондромалация Шум в ставите Заклучване на ставите Синовиална киста Хондропатия Синовит Свободно тяло в ставата
	Редки	Остеохондроза Остеонекроза Остеомиелитно образувание Инфекциозен артрит
	С неизвестна честота	Артрофиброза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка
	Нечести	Смущения в походката
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Хипертрофия Загуба на имплантата
	Редки	Деламинация на имплантата Инфекция на мястото на имплантиране Възпаление на инфрапателарното мастно тяло

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Деламинация на имплантата

Деламинацията на имплантата описва частичното или пълно отлепване на формираната тъкан от субхондралната кост и разположената наоколо хрущялна тъкан. Пълната деламинация на имплантата е сериозно усложнение, което може да бъде съпроводено от болка. Рисквите фактори са по-конкретно непредприемане на лечение на съпътстващи заболявания, например нестабилност на ставата или неспазване на рехабилитационния протокол.

Хипертрофия

По време на лечението със Spherox е възможно да се появи симптоматична хипертрофия на мястото на имплантиране, която води до болка.

Нежелани реакции, свързани с хирургическата процедура:

Следващите нежелани реакции, считани за свързани с хирургическата интервенция, са съобщени в хода на клиничните изпитвания и/или от спонтанни източници:

- SOC Инфекции и инфестации: пневмония (с неизвестна честота)
- SOC Съдови нарушения: лимфедем (нечести), тромбофлебит (редки), дълбока венозна тромбоза (нечести), хематом (редки)
- SOC Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: белодробен емболизъм (нечести)
- SOC Нарушения на кожата и подкожната тъкан: болка в областта на белега (нечести)
- SOC Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: излив на течност в ставата (чести), артралгия (чести), оток на ставата (чести), тендинит (нечести), мускулна слабост (нечести), пателофеморален болков синдром (нечести), остеонекроза (редки), синовит (нечести), свободно тяло в ставата (нечести)
- SOC Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: болка (чести), нарушение на походката (нечести), дискомфорт (много редки)
- SOC Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции: разтягане на сухожилието (нечести), усложнения, свързани с хирургически шевове (редки), отваряне на раната (редки)

Регистрираните нежелани реакции, свързани с продукта и хирургическата интервенция в повечето случаи не са сериозни.

Педиатрична популация

Като цяло, нежеланите реакции при педиатрични пациенти са сходни по честота и вид с наблюдаваните при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случаите на значително превишаване на препоръчителната доза (до 170 сфероиди/cm² в рамките на иницирано от изследователи изпитване с 12-месечно проследяване) не са наблюдавани негативни ефекти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други лекарства за нарушения на мускулно-скелетната система, АТС код: M09AX02

Механизъм на действие

Имплантирането на автоложни хондроцити (ИАХ) се основава на екстракцията на собствените хондроцити на пациента, изолирани от здрава хрущялна тъкан, култивирането им *in vitro* и последващото им имплантиране в областта на хрущялния дефект. Spherox се култивира и имплантира като триизмерни сфероиди.

Клинична ефикасност

От 2004 г. Spherox се предлага по предписание за лечението на определени пациенти с хрущялни дефекти, класифицирани като клас 3 или 4 по скалата на Outerbridge или степен III или IV по скалата на ICRS (Outerbridge 1961, ICRS Пакет за оценка на хрущялни дефекти, 2000). Лекувани са основно пациенти с хрущялни дефекти в коляното.

Spherox е анализиран в проспективно, рандомизирано, неконтролирано, отворено, многоцентрово фаза II клинично изпитване, обхващащо 75 пациенти с фокални хрущялни дефекти (степен III или IV по ICRS) в коляното с размер на дефекта от 4-10 cm². Двадесет и пет пациенти са лекувани с 10-30 сфероиди/cm² дефект, 25 с 40-70 сфероиди/cm² дефект и 25 с 3-7 сфероиди/cm² дефект. Предвидената за лечение ("intention-to-treat", ИТТ) популация се състои от 73 пациенти. Средната възраст на пациентите е 34 години (от 19 до 48 години), а средният индекс на телесна маса е 25,2. Във всяка от групите на една от трите дози се наблюдава съществено подобрене ($\alpha < 0,05$) по скалата KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score / Скала за оценка на резултатите при травми на коляното и остеоартрит) след 12, 24, 36, 48 и 60 месеца в сравнение с периода преди лечението. Във всички групи средностатистическата стойност на резултата по скалата KOOS през първата година след лечението се повишава от $57,0 \pm 15,2$ до $73,4 \pm 17,3$ по скала от 0 (най-лош резултат) до 100 (най-добър резултат) и продължава леко да се повишава, достигайки $74,6 \pm 17,6$ след 18 месеца, $73,8 \pm 18,4$ след две години, $77,0 \pm 17,8$ след три години, $77,1 \pm 18,6$ след четири години и $76,9 \pm 19,3$ при последното проследяване след пет години. Промените във всяка от групите на една от трите дози са подобни по големина, като трите междугрупови (по двойки) анализа не разкриват статистически значими разлики между групите.

Скор по други методи при пациенти, напр. скалата на Международния комитет за документиране на травми на коляното (International Knee Documentation Committee, IKDC; субективна оценка на коляното) и скалата на Lysholm, показват значимо подобрене след 12, 24, 36, 48 и 60 месеца в сравнение със стойностите периода преди лечението.

Резултатите от образната диагностика с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) съгласно системата за ядрено-магнитно наблюдение на възстановяването на хрущялната тъкан (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue, MOCART) (0 = най-лош резултат; 100 = най-добър резултат) също показват подобрене през първите 60 месеца от $59,8$ при Посещение 2 (3 месеца след лечението) до $75,0$ точки в групата на пациентите, лекувани с 3-7 сфероиди/cm² дефект, от $64,5$ при Посещение 2 до $76,4$ точки в групата на пациентите, лекувани с 10-30 сфероиди/cm² дефект и от $64,7$ при посещение 2 до $73,6$ точки в групата на пациентите, лекувани с 40-70 сфероиди/cm² дефект.

Освен това е проведено многоцентрово, проспективно, рандомизирано, контролирано фаза III клинично изпитване. Целта е да бъдат сравнени ефикасността и безопасността на лечението на хрущялни дефекти (от 1 до по-малко от 4 квадратни сантиметра) при феморалния кондил в коляната става със Spherox и лечението с микрофрактурата в рамките на период от 5 години. Основните данни за ефикасност се базират на междинен анализ на 12-ия месец след лечението. Направени са допълнителни оценки на статистическите данни 24, 36, 48 и 60 месеца след лечението.

Терапевтичните групи са балансирани по отношение на големина, демографски характеристики и заболявания. Анализиранията популация включва 102 пациенти (41 жени и 61 мъже) със средна възраст 37 години (от 18 до 49 години) със среден индекс на телесна маса 25,8. Размерите на дефектите варират от 0,5 до 4 cm². Повечето резултати по скалата ICRS са IV A, следвани от III B и III A (съответно 56, 22 и 10 пациенти). При нито един от пациентите лезията не е била лекувана с микрофрактурата по-малко от една година преди скрининга. Оценката на „общия KOOS“ за ИТТ популацията показва статистически значимо подобрене в резултат и на двете терапии в сравнение с изходното ниво (ден преди артроскопията). При пациентите на лечение със Spherox средната стойност на общия скор по скалата KOOS (от 0-100 \pm SD) се повишава от $56,6 \pm 15,4$ на изходно ниво до $81,5 \pm 17,3$ на 24-тия месец след лечението. При пациентите на лечение с микрофрактурата средностатистическият скор по скалата KOOS се повишава от $51,7 \pm 16,5$ до $72,6 \pm 19,5$ след 24 месеца ($p < 0,0001$ при двете

групи на лечение). По отношение на междугруповия анализ лечението със Spherox преминава теста за неинфериорност в сравнение с микрофрактурата (Δ 6,1 с долна граница на CI равна на $-0,4$ при оценката на 24-тия месец).

Резултатите в по-късни времеви точки са съвместими с тези находки. При проследяване на 60-тия месец общият скор по скалата KOOS е $84,5 \pm 16,1$ след лечение със Spherox в сравнение със $75,4 \pm 19,6$ след микрофрактура.

Общите резултати по скалата MOCART 3, 12, 18, 24 до 60 месеца след лечението не се различават значимо между двете групи на лечение.

Подскорът по скалата IKDC, както и резултатите въз основа на формуляра за оценка на текущия здравословен статус на IKDC (IKDC Current Health Assessment Form) и модифицираният скор по скалата на Lysholm също показват общи подобрения в сравнение с изходното ниво и в двете терапевтични групи с малко по-добри числови резултати за групата на лечението със Spherox, които обаче не са статистически значими.

Педиатрична популация

Spherox е анализиран в неинтервенционално, отворено, многоцентрово проучване за наблюдение при 60 пациенти в юношеска възраст със затворени епифизни растежни плочки на възраст 15 до < 18 години, с фокални хрущялни дефекти (степен III или IV по ICRS) в коляното с големина на дефекта от $0,75$ - $12,00$ cm². Средната възраст на пациентите е 16,5 години (от 15 до 17 години), а средният индекс на телесна маса е (BMI) of 23.9. Средното (SD) време на контролно проследяване, дефинирано като интервала между датата на имплантиране и датата на визитата за контролно проследяване, записана от лекаря е 48,4 (19,5) месеца. Средната стойност (SD) на общия скор по скалата KOOS при контролното проследяване при педиатричната популация е 75,5 (18,2). Резултатите от ЯМР съгласно системата за MOCART (0 = най-лош резултат; 100 = най-добър резултат) при контролното проследяване са средно (SD) 74,9 (18,5) и варират от минимум 30 до максимум 100.

5.2 Фармакокинетични свойства

Поради естеството на планираната клинична употреба на Spherox конвенционалните проучвания за фармакокинетика, абсорбция, разпределение, метаболизъм и елиминиране са неприложими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ex vivo произведени сфероиди са имплантирани на мишки (подкожно имплантиране на хрущялни експланти с човешки сфероиди) или на минипрасета (автоложни сфероиди имплантирани при хрущялни дефекти). Не са наблюдавани признаци на възпаление, синовит, инфекции, отхвърляне, хипертрофия или имунотоксичност, туморогенност или биоразпределение.

Един GLP-съвместим преглед на биоразпределението и туморогенността при NSG лабораторни мишки не показва признаци на биоразпределение и/или миграция от имплантираните човешки сфероиди. Не са отбелязани съмнения за потенциална туморогенеза или повишен честота на появата на тумори в резултат на имплантираните човешки сфероиди. В рамките на проучване при овце също не е наблюдавано биоразпределение след инжектиране на сфероиди в колянната става.

Това дава основания да се предполага, че използването на сфероиди при хора, не крие рискове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

72 часа

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температури между 1 °C и 10 °C

Да не се замразява.

Да не се облъчва с радиация.

Не отваряйте вторичната опаковка преди употреба, за да се избегне микробно замърсяване.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Сфероидите се предлагат с апликатори или предварително напълнени спринцовки като първична единична опаковка.

Апликаторът (с дължина на канюлата 150 mm (co.fix. 150)) е опакован в стерилна туба и допълнително поставен във втори сак. Тубата може да съдържа не повече от две co.fix 150. Катетърът на апликатора е направен от устойчив на топлина полиуретан с уплътняващо бутало от акрилонитрил-бутадиен-стирен от едната страна и силиконова запушалка от другата страна. Апликаторът се предоставя с устройство за имплантиране (стерилна спринцовка за инжекция).

Предварително напълнената спринцовка се състои от система Luer lock, уплътняващ пръстен и защитна капачка. Предварително напълнената спринцовка е опакована в стерилна туба с капачка на винт и допълнителен сак. Всички части на предварително напълнената спринцовка са направени от полипропилен, а уплътняващият пръстен е от изопрен. Като лубрикант се използва силиконово масло. Предварително напълнената спринцовка се доставя с устройство за прилагане (поставяща се в тялото канюла или филтрираща тръбичка).

Опаковки

Броят на доставените първични единични опаковки зависи от вида на първичната единична опаковка и броя на необходимите сфероиди за съответна големина на хрущялен дефект (10-70 сфероиди/cm²).

Максималният капацитет на един апликатор е 60 сфероиди в обем до 200 микролитра изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Максималният капацитет на една предварително напълнена спринцовка е 100 сфероиди в обем до 1000 микролитра изотоничен разтвор на натриев хлорид.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт:

Ако първичната или вторичната опаковка е повредена и следователно нестерилна, Spheroh не трябва да се прилага.

Неизползваните сфероиди не трябва да бъдат съхранявани за приложение по-късно.

Неизползвания лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт със Spheroh (твърд и течен отпадък), трябва да се третират и изхвърлят като потенциално инфекциозен отпадък в съответствие с местните указания за работа с материал от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 юли 2017 г.
Дата на последно подновяване: 29 април 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
ГЕРМАНИЯ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
ГЕРМАНИЯ

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението на употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара или употреба на Spherox във всяка от държавите членки притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните

компетентни органи съдържанието и формата на обучителна програма и програма за контролирано разпространение, включително средствата за комуникация, условията на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма има за цел да осигури обучение за хирурзи и други медицински специалисти (МС) относно правилното набавяне, съхранение и работа с тъканни и кръвни проби и прилагане на Spherоx.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага Spherоx, всички хирурзи и други медицински специалисти, които се очаква да използват Spherоx, имат достъп до обучителните материали, които включват:

- Кратката характеристика на продукта (КХП) за Spherоx
- обучителен материал за хирурзи и други медицински специалисти
- контролен списък за предписващия

- **Обучителният материал за хирурзи и други медицински специалисти (МС) трябва да съдържа следните основни елементи:**
 - информация за Spherоx, а именно одобреното показание съгласно КХП
 - подробно описание на процедурата за биопсия и вземане на кръв, включително необходимостта от изследване за хепатит В, хепатит С, HIV и сифилис
 - подробно описание на прилагането на Spherоx
 - подготовка на пациента за процедурата и последващо наблюдение, включително препоръки за програма за рехабилитация след биопсия и имплантиране
 - указания за това как да се справят с нежелани събития или реакции, които могат да възникнат по време на/след биопсия и/или имплантиране
 - необходимостта от официално потвърждение, че обучението е проведено преди (първата) процедура на биопсия
 - значението на това да се попълни контролният списък за предписващия

- **Контролният списък за предписващия трябва да съдържа следните основни елементи:**
 - потвърждение, че пациентът, на когото се прилага лекарственият продукт, е правилният пациент, получаващ правилния лекарствен продукт при одобреното показание съгласно КХП
 - инструкции за пригодността на пациента, включително необходимостта от скрининг и изследване за хепатит С, хепатит В, HIV и сифилис
 - потвърждение за подходящата страна на имплантиране
 - конкретно позоваване на факта, че пациентът е информиран и разбира ползите и рисковете от лекарствения продукт и свързаните с него процедури
 - указания за това как да се справя с нежелани събития или реакции, които могат да възникнат по време на/след биопсия и/или имплантиране

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага Spherох, има система за контрол на достъпа до продукта, която е извън нивото на контрол, гарантиран от рутинните мерки за свеждане на риска до минимум. Преди предписване и отпускане на продукта трябва да са изпълнени следните изисквания:

- извършени са специфични тестове на пациента, за да се гарантира съответствие със строго определени клинични критерии
- пациентът трябва писмено да потвърди, че е получил информация за продукта и я разбира
- продуктът се предоставя само на квалифициран специалист хирург, обучен в процедурата на имплантиране на автоложните хондроцити (ИАХ) на Spherох и затова е ограничен за употреба само в подходящо специализирани здравни заведения
- мерки за гарантиране на проследяването на продукта и определянето на пациента и продукта на всяка стъпка

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сак

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spherox 10-70 сфероиди/cm² суспензия за имплантиране
сфероиди от човешки, автоложни, свързани с матрикс хондроцити

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Лекарството съдържа определен брой сфероиди от човешки, автоложни, свързани с матрикс хондроцити в зависимост от големината на дефекта (10-70 сфероиди/cm²).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощно вещество: натриев хлорид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Суспензия за имплантиране

При използване на система за приложение со.fix 150 mm като първична опаковка:

{1 или 2} системи за приложение со.fix 150 mm, съдържащи {брой на сфероидите} сфероиди в стерилна туба

При използване на спринцовка като първична опаковка:

1 спринцовка, съдържаща {брой на сфероидите} сфероиди в стерилна туба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интраартикуларно приложение.

Преди употреба прочети листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД месец ГГГГ г.}, {час} ч.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте при температура от 1 °C до 10 °C, не замразявайте, не излагайте на радиационно облъчване, не отваряйте външната опаковка преди употреба, за да предотвратите микробно замърсяване.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с материал от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CO.DON GmbH, Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig, Германия
Тел: +49 341 99190 200, Факс: +49 341 99190 309, имейл: info@codon.de

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

При използване на система за приложение со. fix 150 mm като първична опаковка:
EU/1/17/1181/001

При използване на спринцовка като първична опаковка:
EU/1/17/1181/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Име на пациент, Идентификационен номер на пациент: {име на пациента}, {идентификационен номер на пациента}

Партида: {номер на партидата}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТУБА ЗА СИСТЕМА ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ CO.FIX. 150 MM ИЛИ СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Spheroh 10–70 сфероиди/cm² суспензия за имплантиране

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За интраартикуларно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД месец ГГГГ г.}, {час} ч.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

{идентификационен номер на пациента (включително номер на партидата)}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

При използване на система за приложение со.fix 150 mm като първична опаковка:
{1 или 2} системи за приложение со.fix 150 mm в стерилна туба

При използване на спринцовка като първична опаковка:
1 спринцовка в стерилна туба

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

СИСТЕМА ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ CO.FIX. 150 ММ ИЛИ СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Система за приложение co.fix 150 mm:
Spherox 10–70 сфероиди/cm² суспензия за имплантиране

Спринцовка
Spherox 10–70 сфероиди/cm² суспензия за имплантиране

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За интраартикуларно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Система за приложение co.fix 150 mm:
Годен до: {ДД месец ГГГГ г.}, {час} ч.

Спринцовка
Годен до: {ДД месец ГГГГ г.}, {час} ч.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

{номер на партидата}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

{брой на сфероидите} сфероиди

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Spherox 10-70 сфероиди/cm² суспензия за имплантиране сфероиди от човешки, автоложни, свързани с матрикс хондроцити

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или физиотерапевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Spherox и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Spherox
3. Как да използвате Spherox
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Spherox
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Spherox и за какво се използва

Spherox е лекарство, което се използва за **корекция на увреждане на хрущяла на коляното** при възрастни и юноши, при които растежът на костите в ставата е завършил. Хрущялът е твърд, гладък слой в ставите Ви, в края на костите. Той предпазва костите и дава възможност ставите да се движат гладко. Spherox се използва при възрастни или юноши, при които растежът на костите е бил завършил, когато хрущялът в колянната връзка е увреден, например от остра травма, като падане или дългосрочно износване поради неправилно разпределение на тежестта върху ставата. Spherox се използва за лечение на дефекти с размер до 10 cm².

Spherox съдържа т.нар. сфероиди. Сфероидът има вид на миниатюрна перла от хрущялни клетки и материал от хрущялната тъкан, взети от собственото Ви тяло. За направата на сфероиди се взема малка проба от една Ваша става по време на лека операция. Впоследствие пробата се култивира в лабораторни условия, за да се произведе лекарството. Сфероидите се имплантират чрез хирургическа операция в областта на увредения хрущял и „прилепват“ в увредената част. Очаква се с времето да се коригира увреждането, изграждайки нов и функционален хрущял.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Spherox

Не приемайте Spherox, ако:

- растежът на костите в колянната става не е завършил.
- имате костно и ставно възпаление в напреднал стадий с увреждане в засегнатата става (остеоартрит)
- имате ХИВ инфекция (инфекция с вируса, причиняващ СПИН) или с вирусите на хепатит В или хепатит С.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Spherox, ако имате други проблеми със ставите или страдате от наднормено тегло, тъй като тези фактори могат да намалят успеваемостта на процедурата.

За предпочитане е Spherox да бъде имплантиран в става без други заболявания. Преди или към момента на имплантиране на Spherox трябва да бъдат коригирани всички останали ставни проблеми.

След лечението може да се появи кървене в колянната става с възможно кървене и в околоставната област, главно ако имате повишена склонност към кървене или ако кървенето по време на лечението не е могло да бъде спряно напълно. Лекарят ще провери предварително за риска от възможно кървене след лечението. В този случай ще вземете лекарство за намаляване на риска от кървене след лечението.

Програма за рехабилитация

Стриктно спазвайте програмата за рехабилитация след имплантирането. Възстановете **физическа дейност само ако сте получили указания** от Вашия лекар. Прекалено ранното или интензивно възстановяване на физическата дейност може да намали ползата и продължителността на ефектите от Spherox.

Други случаи, в които Spherox не може да бъде доставен

Възможно е да не можете да бъдете лекуван със Spherox дори ако вече Ви е взета хрущялна проба. Това може да се случи, ако взетата проба не е с необходимото качеството за производство на продукта. Възможно е Вашият лекар да Ви препоръча алтернативна терапия.

Деца и юноши

Spherox **не трябва да се използва** при деца или юноши, при които растежът на костите в колянната става не е завършил.

Други лекарства и Spherox

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Spherox **не се препоръчва** на бременни и кърмещи жени, тъй като приложението му изисква хирургическа интервенция. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Хирургическата интервенция за имплантиране на това лекарство ще повлияе в значителна степен на способността Ви да шофирате и работите с машини. Възможно е шофирането и работата с машини през периода на рехабилитация да бъдат ограничени. Следвайте строго съветите на Вашия лекар или физиотерапевт.

3. Как да използвате Spherox

Spherox може да бъде имплантиран само от лекар специалист в медицинско заведение и задължително се прилага единствено върху пациента, за който е направен продуктът.

Лечението със Spherox представлява процедура на два етапа:

Първо посещение:

Оценка на увреждането на хрущяла и вземане на проба и кръв

По време на първото посещение лекарят ще прегледа увреждането на хрущяла на коляното Ви чрез експлоративна операция. Това обикновено се прави чрез минимално инвазивна хирургическа операция чрез много малки разрези с използване на специален инструмент за оглеждане на вътрешността на коляното (артроскопия).

Ако Spherox е подходящ за Вас, лекарят ще вземе малка **хрущялна проба от Вашата колянна става**. Най-вероятно тя ще бъде от същата колянна става, която трябва да се лекува. Вашите хрущялни клетки се извличат от тази проба в лаборатория и след това се култивират, за да бъдат направени сфероидите, които се съдържат в Spherox. Този процес отнема между 6 и 8 седмици.

Второ посещение:

Имплантиране на Spherox

Spherox се имплантира в увредената област на хрущяла в коляното в рамките на втора операция. Процедурата може да бъде осъществена чрез минимално инвазивна хирургическа операция.

Рехабилитация

За да може колянната Ви става да се възстанови добре, ще бъде необходимо да следвате индивидуална програма за рехабилитация. Това може да продължи до 1 година. Вашият лекуващ лекар или физиотерапевт ще Ви консултират.

Много важно: Внимателно следвайте препоръките на Вашия лекар и физиотерапевт. Рискът от неуспех на лечението може да се повиши, ако не **спазвате указания график за рехабилитация**.

Бъдете особено внимателни при свиване и пренасяне на тежестта върху лекуваната става. По време на рехабилитацията тежестта, която ще бъдете в състояние да пренасяте върху ставата, постепенно ще се увеличава. С какви темпове ще се случва това зависи, например, от телесното Ви тегло и от степента на увреждането на хрущяла. В зависимост от състоянието на лекуваната колянна става може да се наложи да носите шина.

За допълнителна информация по интересуващи Ви въпроси, свързани с лечението със Spherox, попитайте своя лекуващ лекар или физиотерапевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции след имплантирането на Spherox обикновено са свързани с хирургическата интервенция. Регистрираните нежелани реакции, причинени или от лекарството, или от хирургическата операция, в повечето случаи не са сериозни.

Ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с лекар:

- свръхчувствителност (алергия) (може да възникнат един или повече от следните симптоми: зачервяване на кожата, подуване в третираната област, ниско кръвно налягане, затруднено дишане, подуване на езика или в гърлото, слаб и учестен пулс, гадене, повръщане, диария, замаяност, загуба на съзнание, висока температура)
- кръвен съсирек във вена (може да възникнат един или повече от следните симптоми: подуване на крака, болка, усещане на повишена топлина в крака)

Други нежелани реакции:

Нежеланите реакции се наблюдават при следните честоти:

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- събиране на течност в коляното
- болка в коляното
- оток на коляното
- събиране на излишна течност в костния мозък
- болка

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- увеличаване на големината на хрущялните клетки, омекване на хрущяла. ***В такъв случай, може да забележите симптоми, като например подуване или болка в тъканта около коляното.***
- прищракващи звуци в коляното
- заключване (блокиране в коляното)
- нарушено ходене
- тъканни образувания в коляното, частица от хрущял или кост, която се движи свободно в пространството на колянната става. ***Може да забележите симптоми, като например безболезнено силно подуване на третираното коляно, внезапна болка или проблеми при движение на третираното коляно.***
- хрущялните клетки в Spherox не оцеляват и не нарастват
- някакво увреждане на хрущяла на коляното
- увреждане на сухожилието
- възпаление на сухожилието
- мускулна слабост
- болка в предната част на коляното или в капачката на коляното
- подуване на лекувания крак в резултат на затруднено движение на тъканна течност през лимфните съдове
- болка в тъканта на белега
- запушване на кръвоносен съд в белия дроб
- възпаление на вътрешния слой на ставната капсула

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- нарушено образуване на кост, загиване на костна тъкан, образуване на кост извън скелета. ***Може да забележите симптоми, като например подуване или болка в тъканта около коляното.***
- инфекция на мястото на имплантиране
- възпаление на колянната става, причинено от бактерии или гъбички
- частично или цялостно отделяне на тъкан под костта и заобикалящия хрущял
- възпаление на костния мозък, причинено от бактерии или гъбички
- възпаление на кожата и/или меката тъкан, причинено от бактерии или гъбички
- болка под капачката на коляното, причинена от възпаление на меката тъкан

- възпаление на вените в съчетание с образуването на кръвни съсиреци, разположени близо до повърхността на кожата (симптоми: зачервяване и/или затопляне на кожата по протежение на вената, чувствителност, болка)
- усложнения при зарастването в третираната област
- отваряне на затворена рана
- образуване на синина

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- дискомфорт

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- патологично увеличение на съединителна тъкан в колянната става и/или около меките тъкани
- инфекция на белите дробове

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или физиотерапевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Spherox

Този продукт ще се съхранява внимателно от медицинския персонал в болничното заведение, където лекарството ще Ви бъде прилагано, а предназначените за тях указания за съхранение са, както следва:

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до“.
 Да се съхранява и транспортира в хладилник (в температурен диапазон от 1 °C до 10 °C).
 Да не се замразява. Да не се облъчва с радиация.
 Да не се отваря външната опаковка преди употреба, за да се предотврати микробно замърсяване.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Spherox

- Активното вещество на Spherox са сфероиди, съдържащи хрущялни клетки и хрущялен материал от собственото Ви тяло.
Spherox съдържа 10-70 сфероиди на cm² хрущялен дефект.
- Другата съставка е натриев хлорид, който изпълнява функцията на транспортен разтвор.

Как изглежда Spherox и какво съдържа опаковката

Суспензия за имплантиране

Spherox съдържа т.нар. сфероиди, които се състоят от живи хрущялни клетки с неклетъчна част за възстановяване на хрущялни дефекти. Сфероидите имат вид на малки бели до жълти на цвят перли. Те се транспортират в бистър, безцветен разтвор. Spherox се доставя на лекаря в първичната опаковка и готов за употреба. Първичната опаковка може да бъде спринцовка или специална система за приложение, наречена со.fix, която представлява катетър (тънка тръба) с дължина на канюлата 150 mm.

Апликаторът со.fix. 150 е опакован в стерилна туба и допълнително поставен в плик.

Предварително напълнената спринцовка е опакована в стерилна туба и допълнително защитена в блик.

Притежател на разрешението за употреба

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig, Германия
Тел.: +49 341 99190 200
Факс: +49 341 99190 309
Имейл: info@codon.de

Производител

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>