

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Spherox 10-70 sferoida/cm<sup>2</sup> implantacijska suspenzija

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### 2.1 Opći opis

Sferoidi ljudskih autolognih, na matricu vezanih hondrocita za implantaciju, suspendiranih u izotoničnoj otopini natrijeva klorida.

### 2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Sferoidi su sferični agregati *ex vivo* proširenih ljudskih autolognih hondrocita i izvanstanične matrice koju su sami sintetizirali.

Jedna napunjena štrcaljka ili aplikator sadrže određen broj sferoida sukladno veličini oštećenja (10-70 sferoida/cm<sup>2</sup>) koje je potrebno liječiti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija implantata.

Bijeli do žućkasti sferoidi autolognih hondrocita vezanih na matricu, u bistroj, bezbojnoj otopini.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Popravlak simptomatskih oštećenja zglobne hrskavice femoralnog kondila i patele koljena (stupnja III ili IV prema Međunarodnom društvu za regeneraciju hrskavice i očuvanje zglobova [engl. *International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society*, ICRS]) kod veličine oštećenja do 10 cm<sup>2</sup> u odraslih osoba i adolescenata sa zatvorenom epifiznom pločom rasta u zahvaćenom zglobu.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Spherox je namijenjen samo za autolognu primjenu. Smije ga primjenjivati samo kirurg specijaliziran za ortopediju i samo u medicinskoj ustanovi.

#### Doziranje

10-70 sferoida primjenjuju se po kvadratnom centimetru oštećenja.

#### *Starije osobe*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Spherox u bolesnika starijih od 50 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Spherox u djece i adolescenata u kojih je epifizna ploča rasta u zahvaćenom zglobu još otvorena nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

Za intraartikularnu primjenu.

Spherox se daje bolesnicima intraartikularnom implantacijom.

Liječenje lijekom Spherox postupak je koji se izvodi u dva koraka.

U prvom se koraku tijekom kirurškog postupka (po mogućnosti artroskopije ili manje artrotomije) mora izvesti biopsija. Tijekom artroskopije ili artrotomije treba što preciznije utvrditi veličinu oštećenja hrskavice. Nakon biopsije, stanice hrskavice bit će uzgojene u kulturi na mjestu proizvodnje tako da oblikuju sferoide koji čine lijek Spherox. Taj proces traje oko 6 do 8 tjedana.

U drugom koraku, implantacija se mora obaviti tijekom kirurškog zahvata (poželjno tijekom artroskopije ili manje artrotomije). Potreban je debridman oštećenog područja. Subhondralna ploča ne smije se oštetiti. Sferoidi su dostupni u napunjenoj štrcaljki ili aplikatoru (dužina cjevčice 150 mm („co.fix 150")). Sferoide je potrebno ravnomjerno nanijeti na oštećenu površinu i, ako je potrebno, raširiti preko cijelog oštećenog područja pomoću kirurških instrumenata. Sferoidi sami prijanjaju na oštećenu površinu u roku od 20 minuta. Nakon toga, kirurška se rana može zatvoriti bez dodatnog pokrivanja liječenog područja (npr. periostalnim režnjem (engl. *periosteal flap*), matricom) ili učvršćivanja sferoida uporabom fibrinskog ljepljiva. Liječenje oštećenja veličine do 10 cm<sup>2</sup> prikladno je za pojedinačna kao i za priležeća oštećenja (kombinirano područje).

Bolesnici liječeni lijekom Spherox moraju proći poseban program rehabilitacije (vidjeti dio 4.4). Taj program može trajati do godinu dana, ovisno o preporuci liječnika.

Za informacije o pripremi i rukovanju lijekom Spherox vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Bolesnici kojima epifizna ploča rasta nije potpuno zatvorena u zahvaćenom zglobu.
- Primarni (generalizirani) osteoartritis.
- Uznapredovali osteoartritis zahvaćenog zgloba (koji prelazi II. stupanj prema Kellgrenu i Lawrenceu).
- Infekcija virusom hepatitisa B (HBV), virusom hepatitisa C (HCV) ili HIV-a I/II.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Moraju se poštovati zahtjevi sljedivosti za lijekove za naprednu staničnu terapiju. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv i broj serije lijeka kao i ime liječenog bolesnika moraju se čuvati 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

#### Autologna primjena

Spherox je namijenjen samo za autolognu medicinsku primjenu i ni u kakvim se okolnostima ne smije davati drugim bolesnicima osim donoru. Spherox se ne smije primijeniti ako informacije na naljepnici lijeka i otpremnoj dokumentaciji ne odgovaraju identitetu bolesnika. Prije primjene također treba provjeriti broj narudžbe (serijski broj) na primarnom pakiranju.

#### Općenito

Spherox se ne smije primijeniti ako je primarno ili sekundarno pakiranje oštećeno i stoga nije sterilno.

Primjena lijeka Spherox ne preporučuje se u bolesnika s oštećenjima hrskavice izvan područja zgloba koljena. Sigurnost i djelotvornost lijeka Spherox u bolesnika s oštećenjima hrskavice izvan područja femoralnog kondila i patele koljena nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Mjere opreza pri uporabi

Liječenje bolesnika s lokalnim ili akutnim upalama te nedavnim infekcijama kostiju ili zgloba potrebno je privremeno odgoditi sve dok se ne zabilježi oporavak od infekcije.

Bolesnici sa znakovima kroničnih upalnih bolesti bili su isključeni iz ključnih ispitivanja lijeka Spherox.

Konkomitantni problemi sa zglobom kao što su rani osteoartritis, oštećenja subhondralne kosti, nestabilnost zgloba, lezije ligamenata ili meniska, nepravilna raspodjela pritiska težine u zglobu, varusna ili valgusna deformacija, nepravilno patelarno poravnanje ili nestabilnost te metaboličke, upalne, imunološke ili neoplastične bolesti zahvaćenog zgloba potencijalno su komplicirajući čimbenici. Neliječeni edem kosti na području na kojem se nalazi oštećenje hrskavice koje je potrebno liječiti može štetno utjecati na uspjeh zahvata. Konkomitantne probleme sa zglobom potrebno je izliječiti prije ili najkasnije u vrijeme implantacije lijeka Spherox ako je moguće.

Pri odlučivanju o liječenju oštećenja koja su okrenuta jedna prema drugima (tzv. *kissing lesions* veće od II. stupnja prema ICRS-u) potrebno je uzeti u obzir stupanj preklapanja i lokaciju oštećenja u zglobu.

Postoperativna hemartroza uglavnom se javlja u bolesnika s predispozicijom za krvarenje ili u bolesnika u kojih postoji slaba kontrola krvarenja tijekom kirurškog zahvata. Prije operacije potrebno je provjeriti bolesnikove hemostatske funkcije. Trombopofilaksu je potrebno primijeniti u skladu s lokalnim smjernicama.

Primjena lijeka Spherox ne preporučuje se u pretilih bolesnika.

#### Rehabilitacija

Bolesnik treba slijediti odgovarajući program rehabilitacije nakon implantacije. Vraćanje fizičkoj aktivnosti dozvoljeno je prema preporuci liječnika. Prerana i intenzivna aktivnost može ugroziti ishod transplantacije i dugotrajnost kliničke koristi lijeka Spherox.

Potrebno je osigurati da se bolesnik pridržava odgovarajućeg programa rehabilitacije nakon implantacije (osobito u bolesnika s mentalnim poremećajima ili ovisnošću).

#### Slučajevi u kojima se Spherox ne može primijeniti

Ako je proizvodnja sferoida bila neuspješna ili ako nisu ispunjeni kriteriji za otpremanje, npr. zbog nedostatne kvalitete biopsije, lijek se ne može dostaviti. Liječnik se smjesta obavješćuje o tome.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Lokalno primijenjeni antibiotici ili sredstva za dezinfekciju mogu biti potencijalno toksični za hrskavicu zgloba i ne preporučuje se da lijek Spherox dođe u izravni kontakt s takvim tvarima.

Bolesnici koji su primali terapiju s kortikosteroidima bili su isključeni iz ključnih ispitivanja lijeka Spherox.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne postoje dostupni klinički podaci o utjecaju na trudnoću za autologne hondrocite ili sferoide iz autolognih hondrocita.

Budući da se lijek Spherox primjenjuje za popravak oštećenja hrskavice zgloba i da se stoga implantira tijekom kirurškog zahvata, ne preporučuje se za primjenu u trudnica.

### Dojenje

Budući da se lijek Spherox primjenjuje za popravak oštećenja hrskavice zgloba i da se stoga implantira tijekom kirurškog zahvata, ne preporučuje se za primjenu u dojilja.

### Plodnost

Ne postoje podaci o mogućim učincima liječenja lijekom Spherox na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kirurški postupak (tj. biopsija ili implantacija lijeka Spherox) imat će velik utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Sposobnost upravljanja vozilima i strojevima također može biti ograničena u razdoblju rehabilitacije zbog smanjene pokretljivosti. Stoga se bolesnici trebaju savjetovati s liječnikom koji ih liječi i strogo slijediti njegove savjete.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Dostupne su informacije o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja i neintervencijskog ispitivanja u adolescenata, kao i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Tijekom liječenja lijekom Spherox mogu se javiti nuspojave povezane s kirurškim zahvatom (implantacijom) ili s lijekom Spherox.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s lijekom Spherox su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u tablici 1 u nastavku: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave povezane s lijekom Spherox**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Rijetko	Celulitis Osteomijelitis
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Preosjetljivost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Edem koštane srži Izljev u zglob Artralgija Oticanje zgloba
	Manje često	Hondromalacija Zvuk u zglobu Kočenje zgloba Sinovijalna cista Hondropatija Sinovitis

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
		Slobodno zglobno tijelo
	Rijetko	Osteohondroza Osteonekroza Nastanak osteofita Infektivni artritis
	Nepoznato	Artrofibroza
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Često	Bol
	Manje često	Poremećaj hodanja
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Manje često	Hipertrofija Gubitak presatka
	Rijetko	Delaminacija presatka Infekcija na mjestu implantata Upala infrapatelnog masnog jastučića

### Opis odabranih nuspojava

#### *Delaminacija presatka*

Delaminacija presatka je djelomično ili potpuno odvajanje oblikovanog tkiva od subhondralne kosti i okolne hrskavice. Potpuna delaminacija presatka ozbiljna je komplikacija koja može biti popraćena bolovima. Izostanak liječenja konkomitantnih bolesti kao što je nestabilnost zgloba ili nepridržavanje rehabilitacijskog protokola, važni su čimbenici rizika.

#### *Hipertrofija*

Tijekom liječenja lijekom Spherox može se javiti simptomatska hipertrofija na mjestu implantata koja uzrokuje bol.

### Nuspojave povezane s kirurškim zahvatom:

Sljedeće nuspojave za koje se smatralo da su bile povezane s kirurškim zahvatom, bile su prijavljene tijekom trajanja kliničkih ispitivanja i/ili iz spontaniz izvora:

- za klasifikaciju organskog sustava infekcije i infestacije: upala pluća (nepoznato)
- za klasifikaciju organskog sustava krvožilni poremećaji: limfedem (manje često), tromboflebitis (rijetko), duboka venska tromboza (manje često), hematoma (rijetko)
- za klasifikaciju organskog sustava poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: plućna embolija (manje često)
- za klasifikaciju organskog sustava poremećaji kože i potkožnog tkiva: bolan ožiljak (manje često)
- za klasifikaciju organskog sustava poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: izljev u zglob (često), artralgiya (često), oticanje zgloba (često), tendinitis (manje često), slabost u mišićima (manje često), patelofemoralni bolni sindrom (manje često), osteonekroza (rijetko), sinovitis (manje često), slobodno zglobno tijelo (manje često)
- za klasifikaciju organskog sustava opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: bol (često), poremećaj hodanja (manje često), osjećaj neugode (vrlo rijetko)
- za klasifikaciju organskog sustava ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije: istegnuće ligamenta (manje često), komplikacije povezane sa šavom (rijetko), dehiscencija rane (rijetko)

Zabilježene nuspojave povezane s lijekom ili kirurškim postupkom u većini slučajeva nisu bile ozbiljne.

### Pedijatrijska populacija

Općenito su nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile slične po učestalosti i vrsti onima u odraslih bolesnika.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

U slučajevima uzimanja znatno veće doze u odnosu na preporučenu (do 170 sferoida/cm<sup>2</sup> u ispitivanju koje je pokrenuo ispitivač, uz razdoblje praćenja od 12 mjeseci) nisu opaženi negativni učinci.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali pripravci za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava, ATK  
oznaka: M09AX02

#### Mehanizam djelovanja

Implantacija autogenih hondrocita (engl. *autologous chondrocyte implantation*, ACI) temelji se na ekstrakciji hondrocita samog bolesnika izoliranih iz zdrave hrskavice, njihovu kultiviranju *in vitro* i naknadnoj implantaciji na oštećenu hrskavicu. Spherox se kultivira i implantira u obliku trodimenzionalnih sferoida.

#### Klinička djelotvornost

Od 2004. lijek Spherox dostupan je po principu za svakog bolesnika poimence, za liječenje oštećenja hrskavice klasificiranih kao 3. ili 4. stupanj prema Outerbridgeu ili III. ili IV. stupanj prema ICRS-u (Outerbridge 1961.; ICRS - paket za procjenu ozljede hrskavice 2000.). Bolesnici su uglavnom liječeni zbog oštećenja hrskavice u koljenu.

Spherox je analiziran u prospektivnom, randomiziranom, nekontroliranom, otvorenom i multicentričnom kliničkom ispitivanju II. faze koje je uključivalo 75 bolesnika s fokalnim oštećenjima hrskavice (III. ili IV. stupnja prema ICRS-u) u koljenu s veličinom oštećenja od 4-10 cm<sup>2</sup>. U 25 bolesnika odgovarajuće oštećenje liječeno je s 10-30 sferoida/cm<sup>2</sup> oštećenja, 25 s 40-70 sferoida/cm<sup>2</sup> oštećenja i 25 s 3-7 sferoida/cm<sup>2</sup> oštećenja. Populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat*, ITT) sastojala se od 73 bolesnika. Prosječna dob bolesnika bila je 34 godine (u rasponu od 19 do 48 godina) uz prosječni indeks tjelesne težine (BMI) od 25,2. U svim trima doznim skupinama zabilježena su znatna poboljšanja ( $\alpha < 0,05$ ) prema ljestvici KOOS (rezultat ishoda za ozljedu koljena i osteoartritis, engl. *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) nakon 12, 24, 36, 48 i 60 mjeseci u odnosu na stanje prije liječenja. Za sve dozne skupine prosječan rezultat prema ljestvici KOOS porastao je u prvoj godini nakon liječenja s  $57,0 \pm 15,2$  na  $73,4 \pm 17,3$  na ljestvici od 0 (najgore) do 100 (najbolje) te je nastavio s blagim porastom dosegnuvši vrijednost  $74,6 \pm 17,6$  nakon 18 mjeseci,  $73,8 \pm 18,4$  nakon dvije godine,  $77,0 \pm 17,8$  nakon tri godine,  $77,1 \pm 18,6$  nakon četiri godine i  $76,9 \pm 19,3$  na zadnjem praćenju nakon pet godina. Promjene unutar svake dozne skupine bile su sličnih razmjera i tri usporedne analize među skupinama (usporedba parova) nisu otkrile nikakve statistički značajne razlike među njima.

Dodatni rezultati bolesnika, npr. prema Međunarodnom odboru za dokumentiranje liječenja koljena (engl. *International Knee Documentation Committee*, IKDC; subjektivna procjena koljena) i Lysholmovo ljestvici, također su pokazali značajno poboljšanje nakon 12, 24, 36, 48 i 60 mjeseci u odnosu na vrijednost prije liječenja.

Rezultati magnetske rezonancije (MR) prema sustavu bodovanja MOCART (promatranje popravljene hrskavičnog tkiva magnetskom rezonancijom, engl. *Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue*) (0 = najgori rezultat; 100 = najbolji rezultat) pokazali su poboljšanje u prvih 60 mjeseci,

s 59,8 bodova pri drugoj posjeti (3 mjeseca nakon liječenja) na 75,0 bodova u skupini bolesnika liječenih s 3-7 sferoida/cm<sup>2</sup> oštećenja, sa 64,5 bodova pri drugoj posjeti na 76,4 boda u doznoj skupini liječenj s 10-30 sferoida/cm<sup>2</sup> oštećenja i sa 64,7 bodova pri drugoj posjeti na 73,6 bodova u doznoj skupini liječenj s 40-70 sferoida/cm<sup>2</sup> oštećenja.

Nadalje, provedeno je multicentrično, prospektivno, randomizirano i kontrolirano kliničko ispitivanje faze III. Cilj ispitivanja bio je usporediti djelotvornost i sigurnost liječenja oštećenja hrskavice (1 do manje od 4 cm<sup>2</sup>) na femoralnom kondilu zgloba koljena lijekom Spherox i liječenje mikrofrakturom u razdoblju od 5 godina. Ključni podaci o djelotvornosti temeljili su se na interim analizi 12 mjeseci nakon liječenja. Dodatne statističke procjene bile su provedene 24, 36, 48 i 60 mjeseci nakon liječenja.

Skupine za liječenje bile su uravnotežene s obzirom na veličinu, demografsku sliku i povijest bolesti. Analiziranu populaciju činila su 102 bolesnika (41 žena, 61 muškarac) u prosjeku od 37 godina (u rasponu od 18 do 49 godina) uz prosječni indeks tjelesne mase (BMI) od 25,8. Veličine oštećenja bile su u rasponu od 0,5 do 4 cm<sup>2</sup>. Stupnjevi prema ICRS-u uglavnom su bili IV.A, koje su slijedili stupnjevi III.B i III.A (kod 56, 22 odnosno 10 bolesnika). Nijedan od bolesnika prethodno nije primio liječenje mikrofrakturom za leziju tijekom manje od godinu dana prije probira.

Procjena ukupnog rezultata prema ljestvici KOOS za populaciju ITT pokazala je da su oba liječenja dovela do statistički značajnog poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti (dan prije artroskopije). U bolesnika liječenih lijekom Spherox, srednja vrijednost ukupnog rezultata prema ljestvici KOOS (ljestvica od 0-100 ± SD) povećala se s početne vrijednosti od 56,6 ± 15,4 na 81,5 ± 17,3 24 mjeseca nakon liječenja. U bolesnika liječenih mikrofrakturom, srednja vrijednost ukupnog rezultata prema ljestvici KOOS povećala se s 51,7 ± 16,5 na 72,6 ± 19,5 nakon 24 mjeseca (p < 0,0001 za obje liječene skupine). U pogledu analize među skupinama, liječenje lijekom Spherox prošlo je test neinferiornosti u usporedbi s mikrofrakturom ( $\Delta$  od 6,1 s nižom granicom CI-a istovjetnom -0,4 na procjeni za 24 mjeseca).

Rezultati u kasnijim vremenskim točkama odgovarali su navedenim otkrićima. U okviru praćenja bolesnika 60 mjeseci nakon liječenja, procjena ukupnog rezultata prema ljestvici KOOS iznosila je 84,5 ± 16,1 nakon liječenja lijekom Spherox u usporedbi sa 75,4 ± 19,6 nakon mikrofrakture.

Ukupni rezultati prema sustavu bodovanja MOCART 3, 12, 18, 24 do 60 mjeseci nakon liječenja nisu se značajno razlikovali između dviju liječenih skupina.

Pojedinačni rezultati prema IKDC-u te rezultati na temelju obrasca IKDC-a za procjenu trenutnog zdravstvenog stanja (engl. *IKDC Current Health Assessment Form*) i modificirani rezultati prema Lysholmovoju ljestvici također su pokazali ukupna poboljšanja u objema liječenim skupinama u odnosu na početne vrijednosti, uz numerički neznatno bolje rezultate u skupini liječenj lijekom Spherox, koji statistički nisu značajni.

### Pedijatrijska populacija

Spherox je analiziran u neintervencijskom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju u kojem je praćeno 60 adolescentnih bolesnika u dobi od 15 do < 18 godina sa zatvorenim epifiznim ploćama rasta i fokalnim oštećenjima hrskavice (III. ili IV. stupnja prema ICRS-u) u koljenu, s veličinom oštećenja od 0,75 do 12,00 cm<sup>2</sup>. Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 16,5 godina (raspon: od 15 do 17 godina), a srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (BMI) 23,9. Srednja vrijednost (SD) trajanja praćenja, definiranog kao interval između datuma implantacije i datuma kontrolnog pregleda u sklopu praćenja prema dokumentaciji liječnika, iznosila je 48,4 (19,5) mjeseci. Srednja vrijednost (SD) ukupnog rezultata prema ljestvici KOOS u pedijatrijske populacije na kontrolnom pregledu u sklopu praćenja iznosila je 75,5 (18,2). Srednja vrijednost (SD) rezultata MR-a prema sustavu bodovanja MOCART (0 = najgori rezultat; 100 = najbolji rezultat) na kontrolnom pregledu u sklopu praćenja bila je 74,9 (18,5) i kretala se u rasponu od minimalno 30 do maksimalno 100.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Zbog prirode i namijenjene kliničke primjene lijeka Spherox, konvencionalna ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije nisu primjenjiva.



### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

*Ex vivo* proizvedeni sferoidi implantirani su u miševе (supkutana implantacija eksplantata hrskavice s humanim sferoidima) ili patuljaste svinje (autologni sferoidi implantirani u oštećenja hrskavice). Nisu zapaženi znakovi upale, sinovitisa, infekcija, odbacivanja, hipertrofije ili toksičnosti za imunološki sustav, tumorigenosti ili biodistribucije.

Ispitivanje biodistribucije i tumorigenosti u miševa tehnikom sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next-generation sequencing*, NSG), usklađeno s dobrom laboratorijskom praksom, pokazalo je da nema znakova biodistribucije i/ili migracije iz implantiranih humanih sferoida. Nije zabilježena suspektost na moguću tumorigenezu niti povećanu prevalenciju tumora zbog implantiranih sferoida. U ispitivanju na ovcama također nije opažena biodistribucija nakon injiciranja sferoida u zglob koljena. To ukazuje na to da ne postoje rizici pri primjeni sferoida u ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

72 sata

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi između 1 °C i 10 °C.

Ne zamrzavati.

Ne izlagati zračenju.

Kako bi se spriječila mikrobiološka kontaminacija, nemojte otvarati vanjsko pakiranje prije uporabe.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili implantaciju

Sferoidi dolaze u aplikatoru ili napunjenoj štrcaljki kao primarnom pakiranju.

Aplikator (dužina cjevčice 150 mm („co.fix 150”)) pakiran je u sterilnu tubu i obložen je dodatnom vrećicom. Tuba može sadržavati najviše dva aplikatora „co.fix 150”. Kateter aplikatora izrađen je od termoplastičnog poliuretana, s brtvenim čepom na jednoj strani od akrilonitril-butadien-stirena i silikonskim čepom na drugoj strani. Aplikator dolazi s pomagalom za primjenu (sterilna štrcaljka za injekciju).

Napunjena štrcaljka sastoji se od *luer-lock* spojnice, brtvenog prstena i pokrovnog čepa. Pakira se u sterilnu tubu s poklopcem s navojem i obložena je dodatnom vrećicom. Svi dijelovi napunjene štrcaljke izrađeni su od polipropilena, a brtveni prsten od izoprena. Silikonsko ulje služi kao sredstvo za podmazivanje. Napunjena štrcaljka dostavlja se s pomagalom za primjenu (kanila za umetanje ili cjevčica s filtrom).

#### Veličine pakiranja

Broj dostavljenih primarnih pakiranja ovisi o vrsti primarnog pakiranja i broju sferoida potrebnih za određenu veličinu oštećenja (10-70 sferoida/cm<sup>2</sup>).

Jedan aplikator ima kapacitet za najviše 60 sferoida u volumenu do 200 mikrolitara izotonične otopine natrijeva klorida.

Jedna napunjena štrcaljka ima kapacitet za najviše 100 sferoida u volumenu do 1000 mikrolitara izotonične otopine natrijeva klorida.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka:

Ako je primarno ili sekundarno pakiranje oštećeno i stoga nije sterilno, lijek Spherox ne smije se primjenjivati.

Preostali sferoidi ne smiju se čuvati za kasniju primjenu.

Neiskorištenim lijekom i svim materijalom koji je bio u kontaktu s lijekom Spherox (kruti i tekući otpad) potrebno je rukovati kao potencijalno infektivnim otpadom i zbrinuti ga kao takvog sukladno nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d  
04103 Leipzig  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. srpnja 2017.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travnja 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow  
NJEMAČKA

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow  
NJEMAČKA

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Spherox u promet i početka njegove primjene u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i oblik programa obuke i programa kontrolirane distribucije, uključujući komunikacijski medij, načine distribucije i sve druge aspekte programa, s nacionalnim regulatornim tijelom.

Svrha edukacijskog programa jest pružiti obuku kirurzima i ostalim zdravstvenim radnicima o ispravnom načinu nabavljanja, skladištenja i rukovanja uzorcima tkiva i krvi te primjene lijeka Spherox.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurat će da, u svakoj državi članici u kojoj je Spherox stavljen u promet, svi kirurzi i ostali zdravstveni radnici od kojih se očekuje da primjenjuju Spherox imaju pristup edukacijskim materijalima, uključujući:

- sažetku opisa svojstava lijeka za Spherox
  - materijalima za obuku kirurga i ostalih zdravstvenih radnika
  - kontrolnom popisu za liječnika koji propisuje lijek.
- **Materijali za obuku kirurga i ostalih zdravstvenih radnika** sadržavat će sljedeće ključne elemente:
    - podatke o lijeku Spherox, uključujući odobrene indikacije u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka
    - detaljan opis postupka biopsije i uzimanja krvi, uključujući potrebu testiranja bolesnika na hepatitis B, hepatitis C, HIV i sifilis
    - detaljan opis primjene lijeka Spherox
    - pripremu bolesnika za postupak i naknadno praćenje, uključujući preporuke o rehabilitacijskom programu nakon biopsije i implantacije
    - upute o tome kako postupiti u slučaju štetnih događaja ili nuspojava koji mogu nastati tijekom/nakon biopsije i/ili implantacije
    - potrebu službenog potvrđivanja da je osoba završila obuku prije (prvog) postupka biopsije
    - važnost toga da liječnik koji je propisao lijek ispuni kontrolni popis
  - **Kontrolni popis za liječnika koji je propisao lijek** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:
    - potvrdu da je bolesnik koji prima lijek ispravan bolesnik i da prima ispravan lijek za odobrenu indikaciju u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka
    - upute o prikladnosti bolesnika, uključujući potrebu za probirom i testiranjem na hepatitis C, hepatitis B, HIV i sifilis
    - potvrdu o odgovarajućoj strani na kojoj se obavlja implantacija
    - posebnu potvrdu činjenice da je bolesnik obaviješten i da razumije koristi i rizike od lijeka i s time povezanih postupaka
    - upute o tome kako postupiti u slučaju štetnih događaja ili nuspojava koji mogu nastati tijekom/nakon biopsije i/ili implantacije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora zajamčiti da u svakoj državi u kojoj se lijek Spherox stavlja u promet postoji sustav za kontrolu pristupa lijeku izvan uobičajene razine nadzora koja je zajamčena rutinskim mjerama za smanjenje rizika. Prije propisivanja i izdavanja lijeka moraju se ispuniti sljedeći uvjeti:

- posebno testiranje i ispitivanje bolesnika kako bi se zajamčilo da ispunjava strogo određene kliničke kriterije
- bolesnik mora potvrditi primitak lijeka i razumijevanje informacija o lijeku;
- lijek Spherox bit će dostupan samo kvalificiranim kirurzima, odnosno kirurgu specijalistu obučenom za primjenu lijeka Spherox putem postupka implantacije autolognih hondrocita (engl. *autologous chondrocyte implantation*, ACI) te je stoga ograničen na odgovarajuće specijalizirane zdravstvene ustanove
- mjere kojima se osigurava sljedivost lijeka i jamči utvrđivanje identiteta bolesnika i lijeka u svakom koraku.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VREĆICA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Spherox 10-70 sferoida/cm<sup>2</sup> implantacijska suspenzija  
sferoidi ljudskih autolognih hondrocita vezanih na matricu

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ovaj lijek sadrži određen broj sferoida ljudskih autolognih hondrocita vezanih na matricu, sukladno veličini oštećenja (10-70 sferoida/cm<sup>2</sup>).

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: natrijev klorid

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija implantata.

*Ako je sustav za primjenu „co.fix 150 mm” primarno pakiranje:*

{1 ili 2} sustav {a} za primjenu „co.fix 150 mm” koji sadrži {avaju} {broj sferoida} sferoida u sterilnoj tubi

*Ako je štrcaljka primarno pakiranje:*

1 štrcaljka sadrži {broj sferoida} sferoida u sterilnoj tubi

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intraartikularna primjena.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {DD mjesec GGGG} u {sati} SEV

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi između 1 °C i 10 °C, ne zamrzavati, ne izlagati zračenju. Kako bi se spriječila mikrobiološka kontaminacija, nemojte otvarati vanjsko pakiranje prije uporabe.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

*Ako je sustav za primjenu „co.fix 150 mm” primarno pakiranje:*

EU/1/17/1181/001

*Ako je štrcaljka primarno pakiranje:*

EU/1/17/1181/002

**13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

Ime bolesnika, identifikacijska oznaka bolesnika: {ime bolesnika}, {identifikacijska oznaka bolesnika}

Serijski broj {broj serije}

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI SEKUNDARNO PAKIRANJE**  
**TUBA ZA SUSTAV ZA PRIMJENU „CO.FIX 150 MM” ILI ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Spherox 10 – 70 sferoida/cm<sup>2</sup> implantacijska suspenzija

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Intraartikularna primjena

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP {DD mjesec GGGG} u {sati} SEV

**4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

{identifikacijska oznaka bolesnika (uključujući broj serije)}

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

*Ako je sustav za primjenu „co.fix 150 mm” primarno pakiranje:*  
{1 ili 2} sustav {a} za primjenu „co.fix 150 mm” u sterilnoj tubi

*Ako je štrcaljka primarno pakiranje:*  
1 štrcaljka u sterilnoj tubi

**6. DRUGO**

Samo za autolognu primjenu.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
SUSTAV ZA PRIMJENU „CO.FIX 150 MM” ILI ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

*Sustav za primjenu „co.fix 150 mm”:*  
Spherox 10 – 70 sferoida/cm<sup>2</sup> implantacijska suspenzija

*Štrcaljka:*  
Spherox 10 – 70 sferoida/cm<sup>2</sup> implantacijska suspenzija

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Intraartikularna primjena

**3. ROK VALJANOSTI**

*Sustav za primjenu co.fix 150 mm:*  
EXP {DD mjesec GGGG} u {sati} SEV

*Štrcaljka:*  
EXP {DD mjesec GGGG} u {sati} SEV

**4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

{broj serije}

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

{broj sferoida} sph

**6. DRUGO**

Samo za autolognu primjenu.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Spherox 10-70 sferoida/cm<sup>2</sup> implantacijska suspenzija sferoidi ljudskih autolognih hondrocita vezanih na matricu

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, trebete obavijestiti liječnika ili fizioterapeuta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Spherox i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Spherox
3. Kako primjenjivati Spherox
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Spherox
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Spherox i za što se koristi

Spherox je lijek koji se primjenjuje za **popravlak oštećenja hrskavice koljena** u odraslih osoba i adolescenata u kojih je rast kostiju u zglobu završen. Hrskavica je glatki tvrdi sloj na površini krajeva kostiju unutar zgloba, koji štiti kosti i omogućuje nesmetan rad zglobova. Spherox se primjenjuje u odraslih ili adolescenata u kojih je rast kostiju završen kada imaju oštećenje hrskavice u koljenu prouzročeno, primjerice, akutnom ozljedom kao što je pad ili dugotrajnim trošenjem zbog nepravilnog opterećenja zgloba. Spherox se primjenjuje za liječenje oštećenja veličine do 10 cm<sup>2</sup>.

Spherox se sastoji od takozvanih sferoida. Sferoid izgleda kao sitni biser sačinjen od stanica hrskavice i materijala hrskavice izvađenih iz Vašeg tijela. Kako bi se sferoidi proizveli, iz dijela jednog od Vaših zglobova uzima se mali uzorak hrskavice tijekom manje operacije, koji se potom umnožava u laboratoriju radi izrade lijeka. Sferoidi se kirurškim zahvatom implantiraju na oštećeno područje hrskavice i nalijepe na mjesto oštećenja. Potom se očekuje da s vremenom poprave oštećenje zdravom i funkcionalnom hrskavicom.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Spherox

##### Nemojte primjenjivati Spherox ako

- kosti u koljenu još rastu
- imate uznapredovalu upalu zgloba i kostiju s oštećenjem u zahvaćenom zglobu (osteoartritis).
- ste zaraženi HIV-om (virus koji uzrokuje AIDS), virusom hepatitisa B ili virusom hepatitisa C

##### Upozorenja i mjere opreza

Ako imate drugih problema sa zglobovima ili prekomjernu težinu, obratite se svojem liječniku prije primjene lijeka Spherox jer to može umanjiti uspješnost postupka

Poželjno je da se Spherox implantira u inače zdravi zglob. Potrebno je izliječiti druge probleme sa zglobovima prije ili u vrijeme implantacije lijeka Spherox.

Nakon liječenja može doći do krvarenja u zglob koljena, a moguće i u okolno tkivo, uglavnom ako imate povećanu sklonost krvarenju ili ako krvarenje tijekom kirurškog zahvata nije moglo biti u

potpunosti zaustavljeno. Liječnik će unaprijed provjeriti koliki je kod Vas rizik od krvarenja nakon zahvata. U tom ćete slučaju dobiti lijek koji će smanjiti rizik od krvarenja nakon zahvata.

### Program rehabilitacije

Nakon implantacije strogo slijedite program rehabilitacije. Vratite se **fizičkim aktivnostima tek kada Vas na to uputi** Vaš liječnik. Prerano vraćanje intenzivnoj aktivnosti može umanjiti koristi i dugotrajnost učinaka lijeka Spherox.

### Drugi slučajevi u kojima ne možete dobiti Spherox

Čak i kada je liječnik već uzeo uzorak hrskavice, može se dogoditi da ne možete biti liječeni lijekom Spherox. To se može dogoditi u slučaju kada uzorak nije dovoljno kvalitetan za proizvodnju lijeka. Vaš će Vam liječnik možda morati propisati zamjensko liječenje.

### **Djeca i adolescenti**

Spherox **se ne primjenjuje** u djece ili adolescenata u kojih kosti u koljenu još rastu.

### **Drugi lijekovi i Spherox**

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Primjena lijeka Spherox **ne preporučuje se** u trudnica ili dojilja jer se primjenjuje tijekom kirurškog zahvata. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Kirurški postupak implantacije ovog lijeka imat će velik utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Upravljanje vozilima i strojevima za Vas može biti ograničeno u razdoblju rehabilitacije. Strogo slijedite savjete svojeg liječnika ili fizioterapeuta.

## **3. Kako primjenjivati Spherox**

Spherox smije implantirati samo liječnik specijalist u medicinskoj ustanovi te se smije primjenjivati samo u bolesnika za kojeg je pripremljen.

*Liječenje lijekom Spherox postupak je koji se provodi u dva koraka:*

### **1. posjet**

#### **Procjena oštećenja hrskavice, uzimanje uzorka i uzimanje krvi**

Tijekom prvog posjeta liječnik će pregledati oštećenje hrskavice u Vašem koljenu tijekom eksplorativne operacije. To se obično čini minimalno invazivnom *keyhole* operacijom putem vrlo malih incizija (rezova) pomoću posebnog instrumenta za pregled unutrašnjosti koljena (artroskopija).

Ako se lijek Spherox pokaže odgovarajućim za Vas, liječnik će uzeti mali **uzorak hrskavice iz Vašeg zgloba**. Najvjerojatnije će ga uzeti iz istog koljena koje treba liječiti. Iz tog se uzorka u laboratoriju izvlače stanice Vaše hrskavice koje se potom umnožavaju radi stvaranja sferoida koji čine lijek Spherox. Taj postupak traje otprilike 6 do 8 tjedana.



## 2. posjet Implantacija lijeka Spherox

Spherox se implantira u oštećeno područje hrskavice u koljenu tijekom druge operacije. To se također može obaviti minimalno invazivnom *keyhole* operacijom.

### Rehabilitacija

Kako bi se Vaše koljeno dobro oporavilo, trebate slijediti program rehabilitacije prilagođen za Vas osobno. Taj program može trajati do godinu dana. Savjetovat će Vas Vaš liječnik ili fizioterapeut.

**Vrlo važno:** Pažljivo slijedite preporuke svojeg liječnika ili fizioterapeuta. Rizik od neuspjeha liječenja može biti veći ako ne **slijedite svoj raspored rehabilitacije**. Budite pažljivi prilikom saginjanja i opterećivanja liječenog zgloba. Tijekom razdoblja rehabilitacije, težina kojom možete opteretiti zglob postupno će se povećavati. Brzina tog postupnog povećanja ovisi, primjerice, o Vašoj tjelesnoj težini i opsegu oštećenja hrskavice. Možda ćete morati nositi ortoze, ovisno o tome u kakvom je stanju liječeno koljeno.

Obratite se svojem liječniku ili fizioterapeutu ako imate dodatnih pitanja o liječenju lijekom Spherox.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje se pojavljuju nakon implantacije lijeka Spherox uglavnom su povezane s kirurškim zahvatom. Zabilježene nuspojave, prouzročene ili lijekom ili kirurškim zahvatom, u većini slučajeva nisu bile ozbiljne.

**Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, odmah obavijestite liječnika:**

- preosjetljivost (alergija) (može se pojaviti jedan ili više sljedećih simptoma: crvenilo kože, oticanje u liječenom području, nizak krvni tlak, otežano disanje, natečen jezik ili grlo, slab ili brz puls, mučnina, povraćanje, proljev, omaglica, nesvjestica, vrućica)
- krvni ugrušak u veni (može se pojaviti jedan ili više sljedećih simptoma: npr. oticanje noge, bol, pojačana toplina noge)

### Druge nuspojave

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- nakupljanje tekućine u koljenu
- bol u koljenu
- oticanje koljena
- nakupljanje suvišne tekućine u koštanoj srži
- bol

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- povećanje veličine stanica hrskavice, omekšavanje hrskavice. *U tom slučaju možete primijetiti simptome poput oticanja ili boli u tkivima oko koljena.*
- zvukovi krckanja u koljenu
- ukočenost koljena

- poremećaj hodanja
- izraslina tkiva koja se može pojaviti u koljenu, komadić hrskavice ili kosti koji slobodno pluta u zglobnom prostoru koljena. ***U tom slučaju možete primijetiti simptome poput bezbolnog jakog oticanja liječenog koljena, iznenadne boli ili problema s pokretanjem liječenog koljena.***
- stanice hrskavice u lijeku Spherox ne prežive i ne rastu
- bilo kakvo oštećenje hrskavice koljena
- poremećaj ligamenata
- upala tetive
- slabost u mišićima
- bol u prednjem dijelu koljena ili iveru
- oticanje liječene noge zbog ometenog protoka tekućine u tkivu putem limfnih žila
- bol u tkivu ožiljka
- začepjenost krvne žile u plućima
- upala unutarnjeg sloja zglobne kapsule

**Rijetko:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- poremećaj stvaranja kostiju, odumiranje koštanog tkiva, nastajanje kostiju izvan koštanog sustava. ***Možete primijetiti simptome poput oticanja ili boli u tkivima oko koljena.***
- infekcija na mjestu implantata
- upala zgloba koljena prouzročena bakterijama ili gljivicama
- djelomično ili potpuno odvajanje tkiva ispod kosti i okolne hrskavice
- upala koštane srži uzrokovana bakterijama ili gljivicama
- upala kože i/ili mekog tkiva uzrokovana bakterijama ili gljivicama
- bol ispod ivera zbog upale mekog tkiva
- upala vena u kombinaciji sa stvaranjem krvnog ugruška u blizini površine kože (simptomi: primjerice crvenilo i/ili toplina kože duž vene, osjetljivost na dodir, bol)
- komplikacije s cijeljenjem u području zahvata
- ponovno otvaranje rane
- nastanak modrice

**Vrlo rijetko:** mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- nelagoda

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti

- nastanak prekomjernog tkiva ožiljka unutar koljena i/ili oko mekih tkiva
- infekcija pluća

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili fizioterapeuta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Spherox**

Lijek će pažljivo čuvati zdravstveni radnici u bolnici gdje ćete ga primiti, a ovo su upute za čuvanje lijeka koje su dobili:

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Čuvati i prevoziti na hladnom (1 °C do 10 °C).

Ne zamrzavati. Ne izlagati zračenju.

Kako bi se spriječila mikrobiološka kontaminacija, nemojte otvarati vanjsko pakiranje prije uporabe.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Spherox sadrži**

- Djelatne tvari u lijeku Spherox su sferoidi koji se sastoje od stanica hrskavice i materijala hrskavice izvađenih iz Vašeg tijela.  
Spherox sadrži 10-70 sferoida po cm<sup>2</sup> oštećene hrskavice.
- Drugi je sastojak natrijev klorid koji se upotrebljava kao prijenosna otopina.

### **Kako Spherox izgleda i sadržaj pakiranja**

Suspenzija implantata.

Spherox sadrži takozvane sferoide koji se sastoje od živućih stanica hrskavice s nestaničnim dijelom za popravak oštećenja hrskavice. Sferoidi izgledaju kao mali bijeli do žućkasti biseri. Prenose se u bistroj, bezbojnoj otopini. Spherox se liječniku dostavlja u spremniku spremnom za primjenu. Spremnik može biti štrcaljka ili poseban sustav za primjenu zvani „co.fix” koji je kateter (tanki cijev) dužine od 150 mm.

Aplikator „co.fix 150” pakira se u sterilnu tubu i obložen je dodatnom vrećicom.

Unaprijed napunjena štrcaljka pakira se u sterilnu tubu i obložena je dodatnom vrećicom.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

CO.DON GmbH  
Deutscher Platz 5d  
04103 Leipzig, Njemačka  
Tel.: +49 341 99190 200  
Fax: +49 341 99190 309  
E-mail: [info@codon.de](mailto:info@codon.de)

### **Proizvođač**

CO.DON GmbH  
Warthestraße 21  
14513 Teltow, Njemačka

### **Ova je uputa zadnji put revidirana**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.