

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih se radnika traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Spherox 10-70 sferoida/cm² suspenzija implantata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Sferoidi ljudskih autolognih, na matriks 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.

Svaka napunjena štrcaljka ili aplikator sadrži određen broj sferoida sukladno veličini oštećenja (10-70 sferoida/cm²) 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 PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Popravlak simptomatskih oštećenja zglobne hrskavice femoralnog kondila i patele koljena (stupnja III ili IV prema Međunarodnom društvu za popravak hrskavice [engl. International Cartilage Repair Society, ICRS]) kod veličine oštećenja do 10 cm² u odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Spherox je namijenjen samo za autolognu primjenu. Smije ga primjenjivati samo odgovarajuće kvalificirani liječnik i samo u medicinskoj ustanovi.

Doziranje

10-70 sferoida primjenjuje se po kvadratnom centimetru oštećenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Spherox u djece u dobi od 15 do 18 godina nisu još ustanovljene.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Spherox u djece mlađe od 15 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici

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

Način primjene

Za intraartikularnu primjenu.

Spherox se daje bolesnicima intraartikularnom implantacijom.

Implantacija se mora obaviti tijekom kirurškog zahvata (poželjno tijekom artroskopije ili mini-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 primijeniti na oštećenu površinu i, ako je potrebno, nanijeti preko cijelog oštećenog područja pomoću kirurških instrumenata. Sferoidi sami prijanjaju uz oštećenu površinu u roku od 20 minuta. Nakon toga, kirurška se rana može zatvoriti bez dodatnog pokrivanja liječenog područja (npr. periostalnim odignutim režnjem (engl. *periosteal flap*)) ili učvršćivanja sferoida uporabom fibrinskog ljepila. Liječenje oštećenja do 10 cm² prikladno je za pojedinačna te za priliježuća 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 zglobo.
- 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 virusima HIV I/II.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Spherox je autologni lijek i ne smije se davati drugim bolesnicima osim donatoru.

Prije primjene potrebno je provjeriti odgovara li bolesnikovo ime informacijama o bolesniku/donatoru u otpremnim dokumentima i na naljepnici lijeka. Također je potrebno provjeriti je li na primarnom pakiranju ispravan broj narudžbe (serijski broj).

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

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 još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Mjere opreza pri uporabi

Bolesnicima s lokalnim ili akutnim upalama te nedavnim infekcijama kostiju ili zgloba potrebno je privremeno odgoditi liječenje 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 zglobovima kao što su rani osteoartritis, oštećenja subhondralne hrskavice, nestabilnost zgloba, lezije ligamenata ili meniska, abnormalna raspodjela pritiska težine u zglobovima, varusna ili valgusna deformacija, nepravilnog patelarnog poravnanja te metaboličke, upalne, imunosne 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 zglobovima 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 zglobovima.

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 pretih 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 i dojenje

Ne postoje dostupni klinički podatci o utjecaju na trudnoću za autologe hondrocite ili sferoide iz autoloških 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 trudnicama niti dojiljama.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog kirurške prirode temeljnog postupka, implantacija lijeka Spherox ima velik utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ta sposobnost 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

Tijekom liječenja lijekom Spherox mogu se javiti nuspojave povezane s kirurškim zahvatom (implantacijom) ili s lijekom Spherox.

Nuspojave povezane s lijekom Spherox

- Delaminacija presatka
- Hipertrofija

Nuspojave povezane s kirurškim zahvatom na zglobu

- Izljev u zglob
- Artralgija

Tablični popis nuspojava

Dostupne su informacije o nuspojavama u 177 bolesnika iz ključnih kliničkih ispitivanja. Nadalje, razmotrene su informacije o nuspojavama dobivene iz upita upućenih kirurzima koji su provodili operacije te iz spontanijh prijava.

Nuspojave 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 učestalost nuspojava prikazana je redosljedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunskog sustava	Često	Preosjetljivost
Srčani poremećaji	Manje često	Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Manje često	Hematom Površinski tromboflebitis Duboka venska tromboza Limfedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Izljev u zglob Artralgija Oticanje zgloba
	Često	Slabost u mišićima Kočenje zgloba Krepitacija u zglobu Hondropatija Tendinitis
	Manje često	Hipertrofija Hondromalacija Sinovijalna cista
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Poremećaj hodanja Bol
	Manje često	Osjećaj neugode
Ozljede, trovanja i proceduralne	Često	Ozljeda meniskusa

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
komplikacije		Istegnuće ligamenta
	Manje često	Komplikacije povezane sa šavom Delaminacija presatka

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 edem subhondralne kosti važan je čimbenik rizika.

Hipertrofija transplantata

Tijekom liječenja lijekom Spherox može se javiti simptomatska hipertrofija transplantata koja uzrokuje bol.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za lijek važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih se radnika 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/cm² 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 lijekovi za liječenje poremećaja mišićno-koštanog sustava, ATK oznaka: M09AX02

Mehanizam djelovanja

Implantacija autolognih hondrocita (ACI) temelji se na uklanjanju 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 cm². U 25 bolesnika odgovarajuće oštećenje liječeno je s 10-30 sferoida/cm² oštećenja, 25 s 40-70 sferoida/cm² oštećenja i 25 s 3-7 sferoida/cm². 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 i 36 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 na 73,4 na ljestvici od 0 (najgore) do 100 (najbolje) te je nastavio s blagim porastom dosegnuvši vrijednost 74,6 nakon 18 mjeseci, 73,8 nakon dvije godine i 77,0 nakon tri godine. Promjene unutar svake dozne skupine bile su sličnih razmjera i usporedna analiza među skupinama (usporedba parova) nije otkrila 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 i 36 mjeseci u odnosu na vrijednost prije liječenja.

Rezultati magnetske rezonancije (MR) prema sustavu bodovanja MOCART (promatranje popravljenog hrskavičnog tkiva magnetskom rezonancijom, Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) (0 = najgori rezultat; 100 = najbolji rezultat) pokazali su poboljšanje u prvih 36 mjeseci, s 59,8 bodova pri drugoj posjeti (3 mjeseca nakon liječenja) na 72,4 boda u skupini bolesnika liječenih s 3-7 sferoida/cm² oštećenja, sa 64,5 boda pri drugoj posjeti na 79,6 bodova u doznoj skupini liječenoj s 10-30 sferoida/cm² oštećenja i sa 64,7 bodova pri drugoj posjeti na 72,1 boda u doznoj skupini liječenoj s 40-70 sferoida/cm² oštećenja.

Trenutačno je u tijeku multicentrično, prospektivno, randomizirano i kontrolirano kliničko ispitivanje faze III. Cilj ispitivanja je usporediti djelotvornost i sigurnost liječenja oštećenja hrskavice (1 do manje od 4 cm²) na femoralnom kondilu zgloba koljena lijekom Spherox i liječenje mikrofrakturom u razdoblju od 5 godina. Konačna statistička procjena bit će 24 mjeseca nakon liječenja. Trenutačna interim analiza, 12 mjeseci nakon liječenja, otkriva sljedeće podatke:

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 cm². Stupnjevi prema ICRS-u uglavnom su bili IV.A, koje su slijedili stupnjevi III.B i III.A (kod 56, 23 odnosno 10 bolesnika). Ni jedan od bolesnika prethodno nije primio liječenje mikrofrakturom za leziju.

U okviru interim analize, procjena ukupnog rezultata prema ljestvici KOOS za populaciju namijenjenu za liječenje (ITT) pokazala je da su oba liječenja dovela do statistički značajnog poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti. U bolesnika liječenih lijekom Spherox, prosječni ukupan rezultat prema ljestvici KOOS (ljestvica od 0-100) povećao se s početne vrijednosti od $56,6 \pm 15,4$ na $78,7 \pm 18,6$ u vrijeme posjete u okviru praćenja bolesnika 12 mjeseci nakon liječenja. U bolesnika liječenih mikrofrakturom, prosječni ukupan rezultat prema ljestvici KOOS povećao se s $51,7 \pm 16,5$ na $68,1 \pm 18,6$ ($p < 0,0001$ u oba slučaja). U pogledu analize među skupinama, liječenje lijekom Spherox prošlo je test neinferiornosti u usporedbi s mikrofrakturom (Δ od 5,7 s nižom granicom CI-a istovjetnom $-1,0$).

Rezultati prema sustavu bodovanja MOCART od 67 i 62 boda za skupine liječene lijekom Spherox i mikrofrakturom pri posjeti u okviru praćenja bolesnika 3 mjeseca nakon liječenja poboljšali su se na 81 i 77 bodova 12 mjeseci nakon liječenja (0 = najgori rezultat; 100 = najbolji rezultat).

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Ex vivo proizvedeni sferoidi implantirani su u miševе (potkožna implantacija eksplantata hrskavice s humanim sferoidima) ili patuljaste svinje (autologni sferoidi implantirani u oštećenja hrskavice). Nisu zapaženi znakovi upale, sinovitisa, infekcija, odbijanja, hipertrofije ili toksičnosti za imunostni sustav, tumorogenosti ili biodistribucije.

Ispitivanje biodistribucije ili tumorogenosti u laboratorijskih miševa tehnikom sekvencioniranja druge generacije (NSG), usklađeno s dobrom laboratorijskom praksom, pokazalo je da nema znakova biodistribucije ili migracije iz implantiranih humanih sferoida. Nije zabilježena suspektnost na moguću tumorogenezu niti povećanu prevalenciju tumora zbog implantiranih sferoida. U ispitivanju na ovcama također nije opažena biodistribucija nakon injektiranja sferoida u zglob koljena.

To ukazuje na to da ne postoje rizici pri primjeni sferoida u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

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 mazivo. 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/cm²).

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

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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CO.DON AG
Warthestraße 21
14513 Teltow
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. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama 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 AG
Warthestr. 21
14513 Teltow
NJEMAČKA

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

CO.DON AG
Warthestr. 21
14513 Teltow
NJEMAČKA

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**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prvo će periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet 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 koristi i rizika, 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 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.

Glavni cilj edukacijskog programa jest pružiti obuku kirurzima i ostalim zdravstvenim radnicima o ispravnoj nabavi, skladištenju, rukovanju i primjeni 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 propisuju i primjenjuju Spherox imaju pristup edukacijskim materijalima, uključujući:

- sažetku opisa svojstava lijeka
- materijalima za obuku kirurga i materijalima za obuku ostalih zdravstvenih radnika
- kontrolnom popisu za liječnika koji propisuje lijek;
- obrascima za dokumentaciju.

- **Materijali za obuku kirurga i kirurškog osoblja** sadržavat će sljedeće ključne elemente:
 - podatke o lijeku Spherox, uključujući trenutno odobrene indikacije i zakonsku osnovu
 - detaljan opis postupka biopsijske žetve (engl. *biopsy harvest procedure*) i postupka primjene lijeka, implantacije artrotomijom koljena te protokola za praćenje
 - pripremu bolesnika za postupak i naknadno praćenje
 - potrebu službenog potvrđivanja da je osoba završila obuku prije same biopsije
 - važnost ispunjavanja kontrolnog popisa
 - preporuke za oporavak nakon biopsije i nakon transplantacije.

- **Materijali za obuku ostalih zdravstvenih radnika** sadržavat će sljedeće ključne elemente:
 - podatke o lijeku Spherox, uključujući trenutno odobrene indikacije i zakonsku osnovu
 - potrebu za probirom na hepatitis B, hepatitis C, HIV i sifilis u donatora
 - detaljan opis provedbe postupka biopsijske žetve i rukovanja lijekom, sastavnice postupka pripreme za implantaciju, raspored praćenja bolesnika i preporučenu fizioterapiju
 - potrebu službenog potvrđivanja da je osoba završila obuku prije same biopsije.

- **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 odgovarajući lijek
 - potvrdu o odgovarajućoj strani na kojoj se obavlja implantacija
 - potvrdu činjenice da je bolesnik obaviješten i da razumije koristi i rizike od lijeka i s time povezanih postupaka.

Nositelj odobrenja za stavljanje 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 kirurzima koji su ga ovlašteni propisivati i primjenjivati
 - mjere kojima se osigurava sljedivost lijeka i jamči utvrđivanje: podataka o bolesniku, dijagnoze nakon koje je došlo do liječenja, informacija o biopsiji, uključujući datum operacije, štetnih događaja zabilježenih tijekom postupka i kvalitete biopsije, podataka o implantatu, uključujući sve kontrole tijekom postupka i kontrole konačnog proizvoda.
- **Obaveza provođenja mjera nakon izdavanja odobrenja**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<p>Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): podatci iz praćenja tijekom 60 mjeseci za ispitivanje pod kodom 16 HS 13.</p> <p>Kako bi se ocijenila dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka Spherox u usporedbi s mikrofrakturama u bolesnika s oštećenjima hrskavice koljena gdje je veličina oštećenja između 1 i <4 cm², nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti i dostaviti rezultate randomiziranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja koje je u tijeku.</p>	<p>Interim izvješća: podnose se svake godine</p> <p>Konačno izvješće o ispitivanju: 1. ožujka 2021.</p>
<p>Provođenje prospektivnog ispitivanja validacije postupka nakon stavljanja u lijeka promet koristeći serije proizvedene dobro kontroliranim postupkom i prikupljanje podataka o kakvoći na temelju dovoljnog broja serija kako bi se pokazale dosljednost, kvaliteta i genetska stabilnost stanica u konačnom lijeku. Na temelju ispitivanja validacije postupka trebaju se ponovno ocijeniti kontrole tijekom postupka te postrožiti kriteriji prihvatljivosti za proizvodni postupak s obzirom na vrijeme za kulturu P0, ukupno vrijeme za kulturu ML, vrijeme za kulturu sferoida i količinu sinovijalnih nečistoća.</p>	<p>Travanj 2019.</p>
<p>Ponovna ocjena analize potentnosti nakon stavljanja u promet i praćenje njene korelacije s ishodom djelotvornosti.</p>	<p>Ožujak 2018.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vrećica

1. NAZIV LIJEKA

Spherox 10-70 sferoida/cm² suspenzija implantata
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/cm²).

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

Primjena u zglob

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

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

CO.DON AG, Warthestraße 21, 14513 Teltow, Njemačka
Tel.: +49 (0)3328 43 46 0, Fax: +49 (0)3328 43 46 43, 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}
Serija {broj serije}

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODATCI KOJE MORA SADRŽAVATI SEKUNDARNO PAKIRANJE

Tuba

Sustav za primjenu „co.fix 150 mm”
ili
Štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spherox 10 – 70 sferoida/cm² suspenzija implantata

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Primjena u zglob

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.

PODATCI 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/cm² suspenzija implantata

Štrcaljka:
Spherox 10 – 70 sferoida/cm² suspenzija implantata

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Primjena u zglob

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/cm² suspenzija implantata sferoidi ljudskih autogenih hondrocita vezanih na matricu

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, trebate 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 se sastoji od takozvanih sferoida. Sferoid izgleda kao sitni biser sačinjen od stanica hrskavice i materijala hrskavice izvađenih iz vašeg tijela. Hrskavično tkivo prisutno je u svakom zglobu kao tvrdi glatki sloj na površini krajeva kostiju, koji štiti kosti i omogućuje nesmetan rad zglobova. 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 isprave oštećenje zdravom i funkcionalnom hrskavicom.

Spherox se primjenjuje za **popravlak oštećenja hrskavice koljena** u odraslih osoba. Oštećenja može uzrokovati akutna ozljeda, primjerice pad. Oštećenja također može uzrokovati ponavljajuća ozljeda, primjerice dugotrajno nepravilno opterećivanje zgloba težinom. Spherox se primjenjuje za liječenje oštećenja veličine do 10 cm².

2. Što morate znati prije nego počnete primati Spherox

Nemojte primjenjivati Spherox ako

- kosti u zglobu još rastu
- imate uznapredovalu upalu zgloba i kostiju s degeneracijom 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 zglobom prije ili u vrijeme implantacije lijeka Spherox.

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 prepisati alternativno liječenje.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Spherox **ne preporučuje se** u djece ili adolescenata **mlađih od 18 godina**.

Drugi lijekovi i Spherox

Obavijestite svojeg 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 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 odraslih i punoljetnih adolescenata lijekom Spherox postupak je koji se provodi u dvama koracima:

1. posjet

Procjena oštećenja hrskavice, uzimanje uzorka i uzimanje krvi

Tijekom prvog posjeta liječnik će procijeniti oštećenje vaše hrskavice tijekom ekspozitivne operacije. To se obično čini minimalno invazivnom *keyhole* operacijom putem vrlo malih incizija (rezova) s pomoću posebnog instrumenta za pregled unutrašnjosti koljena (artroskopija).

Ako se lijek Spherox pokaže odgovarajućim za vas, liječnik uzima mali **uzorak hrskavice iz vašeg zgloba**. 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 oštećenje hrskavice u zglobu tijekom sljedeće operacije. To se također može obaviti minimalno invazivnom *keyhole* operacijom.

Rehabilitacija

Kako bi se vaš zglob dobro oporavio, 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 veličini oštećenja hrskavice. Možda ćete morati nositi ortoze, ovisno o liječenom zglobu.

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. Te su nuspojave obično prilično blage i nestaju tijekom nekoliko tjedana nakon kirurškog zahvata.

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

- Preosjetljivost (alergija) (simptomi: npr. reakcije na koži, nizak krvni tlak, suženje dišnih putova, natečen jezik ili grlo, slab ili brz puls, mučnina, povraćanje, proljev, omaglica, nesvjestica, vrućica)
- krvni ugrušak u dubokoj veni (simptomi: npr. oticanje, bol, pojačana toplina u zahvaćenom području)

Druge nuspojave

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- nakupljanje tekućine u zglobu
- bol u zglobu
- oticanje zgloba

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- slabost u mišićima
- ukočenost zgloba
- zvukovi krckanja u zglobu
- regresija (povlačenje) hrskavice
- upala tetive
- poremećaj hodanja
- ozljeda meniskusa
- poremećaj ligamenata
- bol

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

- povećanje veličine stanica hrskavice
- omekšavanje hrskavice
- izraslina na tkivu koja se može javiti u zglobu
- uznemirenost
- komplikacije povezane s ranom
- djelomično ili potpuno odvajanje tkiva ispod kosti i okolne hrskavice
- unutarnja krvarenja
- upala vena u kombinaciji sa stvaranjem krvnog ugruška u blizini površine kože (simptomi: npr. crvenilo ili toplina duž vene, osjetljivost, bol)
- oticanje zbog ometenog protoka tekućine u tkivu putem limfnih žila
- pojačani otkucaji srca

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

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 cm² 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”. To je kateter s dužinom cjevčice od 150 mm. Ne mora se uvijek koristiti isti spremnik, što ovisi o liječnikovu odabiru.

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 i proizvođač

CO.DON AG
Warthestraße 21
14513 Teltow, Njemačka
Tel.: +49 3328 43460
Fax: +49 3328 434643
E-mail: info@codon.de

Ova je uputa zadnji put revidirana:

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