

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Spherox 10-70 esferoides/cm<sup>2</sup> suspensão para implantação

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrição geral

Esferoides de condrócitos humanos autólogos associados por matriz para implantação suspensos numa solução isotónica de cloreto de sódio.

### 2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Os esferoides são agregados esféricos de condrócitos humanos autólogos expandidos *ex vivo* com matriz extracelular auto-sintetizada.

Cada seringa pré-cheia ou aplicador contém um número específico de esferoides de acordo com o tamanho do defeito (10-70 esferoides/cm<sup>2</sup>) a tratar.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para implantação.

Esferoides brancos a amarelados de condrócitos autólogos associados por matriz numa solução transparente e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Reparação de defeitos sintomáticos da cartilagem articular do côndilo femoral e da rótula do joelho (grau III ou IV da *International Cartilage, Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]), com tamanhos de defeito até 10 cm<sup>2</sup> em adultos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Spherox destina-se apenas a utilização autóloga. Deve ser administrado por um cirurgião ortopédico especializado e numa unidade clínica.

#### Posologia

São aplicados 10-70 esferoides por cada centímetro quadrado do defeito.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Spherox em crianças com 15 a 18 anos de idade não foram estabelecidas.

A segurança e eficácia de Spherox em crianças com menos de 15 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *Idosos*

A segurança e eficácia de Spherox em doentes com mais de 50 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Para uso intra-articular.

Spherox é administrado aos doentes através de implantação intra-articular.

A implantação tem de ser efetuada durante um procedimento cirúrgico (preferencialmente uma artroscopia ou mini-artrotomia). É necessária uma desbridagem da área do defeito. A placa subcondral não deve ser danificada. Os esferoides são fornecidos numa seringa pré-cheia ou num aplicador (comprimento da haste de 150 mm [co.fix 150]). Os esferoides devem ser aplicados uniformemente no leito do defeito e, se necessário, espalhados sobre toda a área do defeito recorrendo a instrumentos cirúrgicos. Os esferoides autoaderem em 20 minutos no leito do defeito. Seguidamente, a ferida cirúrgica pode ser fechada sem qualquer cobertura adicional da área tratada (p. ex. retalho periósteo, matriz) ou qualquer fixação dos esferoides utilizando cola de fibrina. O tratamento de tamanhos de defeito até 10 cm<sup>2</sup> é elegível para defeitos isolados e para defeitos adjacentes (área combinada).

Os doentes tratados com Spherox têm de ser submetidos a um programa de reabilitação específico (ver secção 4.4). O programa poderá levar até um ano dependendo da recomendação do médico.

Para informações acerca da preparação e do manuseamento de Spherox, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

- Doentes com uma placa de crescimento epifisária que não esteja completamente fechada na articulação afetada.
- Osteoartrite primária (generalizada).
- Osteoartrite avançada da articulação afetada (que exceda o grau II de acordo com Kellgren e Lawrence).
- Infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) ou VIH I/II.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Gerais

Spherox é um medicamento autólogo e não pode ser administrado a qualquer outro doente que não o dador.

Antes da utilização, tem de ser verificado se o nome do doente corresponde à informação do doente/dador indicada nos documentos de transporte e no rótulo do medicamento. Também é necessário verificar se o número de ordem (número de lote) correto se encontra no acondicionamento primário.

Se o acondicionamento primário ou secundário estiver danificado e, por conseguinte, não estéril, Spherox não pode ser aplicado.

A aplicação de Spherox em doentes com defeitos da cartilagem fora da articulação do joelho não é recomendada. A segurança e eficácia de Spherox em doentes com defeitos da cartilagem fora do côndilo femoral e da rótula do joelho não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Precauções de utilização

O procedimento deve ser temporariamente adiado para doentes com inflamações locais ou agudas, bem como com infeções ósseas ou articulares recentes, até que seja comprovada a sua recuperação da infeção.

Nos estudos principais de Spherox, foram excluídos os doentes que apresentassem sinais de doenças inflamatórias crónicas.

Os problemas articulares concomitantes tais como osteoartrite, defeitos do osso subcondral, instabilidade da articulação, lesões dos ligamentos ou do menisco, distribuição anormal do peso na articulação, desalinhamento varo ou valgo e desalinhamento ou instabilidade rotuliana e as doenças metabólicas, inflamatórias, imunológicas ou neoplásicas da articulação afetada são potenciais fatores de complicação. O edema ósseo não tratado correspondente ao defeito cartilágneo a tratar poderá afetar negativamente o sucesso do procedimento. Se possível, os problemas articulares concomitantes devem ser corrigidos antes ou, o mais tardar, na altura da implantação de Spherox.

Para a decisão quanto ao tratamento de defeitos em frente um do outro («lesões em beijo» maiores que o grau II da ICRS), o grau de sobreposição e a localização dos defeitos na articulação têm de ser tidos em consideração.

A hemartrose pós-operatória ocorre principalmente em doentes com uma predisposição para hemorragias ou um controlo hemorrágico cirúrgico insuficiente. As funções hemostáticas do doente devem ser avaliadas antes da cirurgia. Deverá ser administrada tromboprolaxia, em conformidade com as diretrizes locais.

A aplicação de Spherox em doentes obesos não é recomendada.

### Reabilitação

Após a implantação, o doente deve seguir um programa de reabilitação adequado. A atividade física deve ser retomada conforme recomendado pelo médico. Uma atividade demasiado precoce e vigorosa poderá comprometer o enxerto e a durabilidade do benefício clínico de Spherox.

Deve assegurar-se o cumprimento de um programa de reabilitação adequado após a implantação (especialmente para doentes com distúrbios mentais ou adição).

### Casos em que Spherox não pode ser fornecido

Se o fabrico dos esferoides não tiver sido concluído com sucesso ou se os critérios de libertação não tiverem sido cumpridos, p. ex. devido a qualidade insuficiente da biopsia, o medicamento não pode ser administrado. O médico será informado imediatamente.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Os antibióticos ou desinfetantes aplicados localmente poderão ter potencial toxicidade na cartilagem articular, pelo que não se recomenda que Spherox entre em contacto direto com essas substâncias. Nos estudos principais de Spherox, foram excluídos os doentes que estivessem a efetuar tratamento médico com corticosteroides.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez e amamentação

Não estão disponíveis dados clínicos relativos a gravidezes com exposição a condrócitos autólogos ou a esferoides de condrócitos autólogos.

Dado que Spherox é utilizado para reparar defeitos cartilagíneos da articulação e, por conseguinte, é implantado durante um procedimento cirúrgico, a sua utilização não é recomendada em mulheres grávidas ou a amamentar.

### Fertilidade

Não existem dados sobre os possíveis efeitos do tratamento com Spherox na fertilidade.

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O procedimento cirúrgico terá uma grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Além disso, durante o período de reabilitação, a capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ser limitada devido à mobilidade reduzida. Por conseguinte, os doentes devem consultar o médico responsável pelo seu tratamento e seguir rigorosamente os seus conselhos.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Estão disponíveis informações sobre reações adversas em 127 doentes dos principais ensaios clínicos. Durante o tratamento com Spherox, poderão ocorrer reações adversas relacionadas com a cirurgia (implantação) ou relacionadas com Spherox.

### Tabela de reações adversas

As reações adversas relacionadas com Spherox são apresentadas em função da classe de sistemas de órgãos e da frequência na Tabela 1 abaixo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1: Efeitos indesejáveis relacionados com Spherox**

Classe de sistemas de órgãos (SOC)	Frequência	Reação adversa
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Muito frequentes	Derrame articular Artralgia Edema articular
	Frequentes	Edema da medula óssea Barulho articular Bloqueio articular Quisto sinovial
	Pouco frequentes	Condromalácia Osteocondrose Osteonecrose Ossificação extra-esquelética
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Frequentes	Dor Perturbação da marcha
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e</b>	Pouco frequentes	Hipertrofia Delaminação do enxerto

Classe de sistemas de órgãos (SOC)	Frequência	Reação adversa
intoxicações		

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Delaminação do enxerto*

A delaminação do enxerto refere-se ao descolamento, parcial ou total, do tecido formado em relação ao osso subcondral e à cartilagem circundante. A delaminação total do enxerto é uma complicação grave que pode ser acompanhada de dor. Os fatores de risco incluem, em particular, o não tratamento de doenças concomitantes, como instabilidade articular ou abandono do protocolo de reabilitação.

##### *Hipertrofia do transplante*

Pode ocorrer uma hipertrofia sintomática do transplante durante o tratamento com Spherox, resultando em dor.

#### Reações adversas relacionadas com o procedimento cirúrgico:

As seguintes reações adversas consideradas como estando relacionadas com a cirurgia foram notificadas no decorrer dos ensaios clínicos e/ou de fontes espontâneas:

- SOC Vasculopatias: linfedema (frequente), tromboflebite (frequente), trombose venosa profunda (pouco frequente), hematoma (pouco frequente)
- SOC Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: dor na cicatriz (frequente)
- SOC Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: derrame articular (muito frequente), artralgia (muito frequente), edema articular (muito frequente), tendinite (frequente), fraqueza muscular (frequente), síndrome de dor patelofemoral (frequente), osteonecrose (pouco frequente)
- SOC Perturbações gerais e alterações no local de administração: dor (frequente), perturbação da marcha (frequente), desconforto (pouco frequente)
- SOC Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações: entorse do ligamento (frequente), complicação relacionada com a sutura (pouco frequente), deiscência da ferida (pouco frequente)

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Em casos em que a dose recomendada foi significativamente excedida (até 170 esferoides/cm<sup>2</sup> num ensaio iniciado pelo investigador com um período de seguimento de 12 meses), não foram observados efeitos negativos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para afeções do sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX02

## Mecanismo de ação

A implantação de condrócitos autólogos (ICA) baseia-se na extração de condrócitos do próprio doente isolados a partir de cartilagem saudável, no seu cultivo *in vitro* e na sua subsequente implantação no defeito cartilagíneo. Spherox é cultivado e implantado na forma de esferoides tridimensionais.

## Eficácia clínica

Desde 2004, Spherox tem estado disponível numa base de doentes especificados para o tratamento de defeitos cartilagíneos classificados como grau 3 ou 4 de Outerbridge ou grau III ou IV da ICRS (Outerbridge 1961, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package 2000). Na sua maioria, foram tratados doentes com defeitos cartilagíneos no joelho.

Spherox foi analisado num ensaio clínico de fase II, prospetivo, aleatorizado, não controlado, sem ocultação e multicêntrico que incluiu 75 doentes com defeitos cartilagíneos focais (grau III ou IV da ICRS) no joelho com um tamanho de defeito de 4-10 cm<sup>2</sup>. Vinte e cinco doentes foram tratados com 10-30 esferoides/cm<sup>2</sup> de defeito, 25 com 40-70 esferoides/cm<sup>2</sup> de defeito e 25 com 3-7 esferoides/cm<sup>2</sup> de defeito. A população com intenção de tratar (ITT) era composta por 73 doentes, A idade média dos doentes foi de 34 anos (intervalo de 19 a 48 anos) com um índice de massa corporal (IMC) médio de 25,2. Em todos os três grupos posológicos foi possível observar uma melhoria significativa ( $\alpha < 0,05$ ) da pontuação KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) após 12, 24, 36, 48 e 60 meses em comparação com o período anterior ao tratamento. Para «todos os grupos posológicos», a KOOS global média aumentou no primeiro ano após o tratamento de  $57,0 \pm 15,2$  para  $73,4 \pm 17,3$  numa escala de 0 (o pior) a 100 (o melhor) e continuou a aumentar ligeiramente, atingindo  $74,6 \pm 17,6$  após 18 meses,  $73,8 \pm 18,4$  após dois anos,  $77,0 \pm 17,8$  após três anos,  $77,1 \pm 18,6$  após quatro anos e  $76,9 \pm 19,3$  no seguimento final após cinco anos. As alterações em cada grupo posológico foram de magnitude semelhante e as três análises entre grupos (aos pares) não revelaram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Outras pontuações dos doentes, p. ex. a pontuação do *International Knee Documentation Committee* (IKDC; avaliação subjetiva do joelho) e a pontuação de Lysholm, também demonstraram uma melhoria significativa após 12, 24, 36, 48 e 60 meses em comparação com o valor anterior ao tratamento. Os resultados de imagiologia por ressonância magnética (IRM) de acordo com o sistema de pontuação *Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue* (MOCART) (0 = pior resultado; 100 = melhor resultado) demonstraram uma melhoria nos primeiros 60 meses de 59,8 na Consulta 2 (3 meses após o tratamento) até 75,0 pontos no grupo de doentes tratados com 3-7 esferoides/cm<sup>2</sup> de defeito, de 64,5 na Consulta 2 até 76,4 pontos no grupo posológico de 10-30 esferoides/cm<sup>2</sup> de defeito, e de 64,7 na Consulta 2 até 73,6 pontos no grupo posológico de 40-70 esferoides/cm<sup>2</sup> de defeito.

Além disso, está a decorrer um ensaio clínico controlado de fase III, multicêntrico, prospetivo e aleatorizado. O objetivo do estudo consiste em comparar a eficácia e segurança do tratamento de defeitos cartilagíneos (1 a menos de 4 cm<sup>2</sup>) no cõndilo femoral da articulação do joelho com Spherox e do tratamento por microfratura ao longo de um período de 5 anos. Os dados de eficácia centrais basearam-se numa análise intercalar aos 12 meses após o tratamento. Foi efetuada uma avaliação estatística adicional 24 e 36 meses após o tratamento.

Os grupos de tratamento foram equilibrados relativamente ao tamanho, à demografia e ao contexto da doença. A população da análise abrangeu 102 doentes (41 mulheres, 61 homens) com média de idades de 37 anos (intervalo de 18 a 49 anos) com um índice de massa corporal (IMC) médio de 25,8. Os tamanhos dos defeitos variavam de 0,5 a 4 cm<sup>2</sup>. Os graus da ICRS eram principalmente IV A, seguido por IIIB e IIIA (56, 23 e 10 doentes, respetivamente). Nenhum dos doentes tinha recebido tratamento anterior com microfratura para as suas lesões menos de um ano antes da seleção.

A avaliação da «KOOS global» para a população ITT mostrou que ambos os tratamentos originavam uma melhoria estatisticamente significativa em relação ao momento basal (dia anterior à artroscopia). Para os doentes tratados com Spherox, a KOOS global média (escala de 0-100  $\pm$  DP) aumentou de  $56,6 \pm 15,4$  no momento basal para  $78,7 \pm 18,6$  na consulta de seguimento realizada 12 meses após o tratamento, melhorou no período até à consulta dos 24 meses para  $81,5 \pm 17,3$ , atingiu  $83,2 \pm 14,9$  na consulta dos 36 meses e  $84,4 \pm 15,8$  na consulta dos 48 meses. Para os doentes tratados por

microfratura, a KOOS global média aumentou de  $51,7 \pm 16,5$  para  $68,1 \pm 18,6$  após 12 meses,  $72,6 \pm 19,5$  após 24 meses,  $76,3 \pm 17,1$  após 36 meses e  $76,5 \pm 18,2$  após 48 meses ( $p < 0,0001$  em todos os casos para ambos os grupos de tratamento). Relativamente à análise entre grupos, o tratamento com Spherox passou no teste de não inferioridade em comparação com a microfratura ( $\Delta$  de 5,7 com o limite inferior do IC igual a  $-1,0$  na avaliação dos 12 meses,  $\Delta$  de 6,1 com o limite inferior do IC igual a  $-0,4$  na avaliação dos 24 meses,  $\Delta$  de 4,5 com o limite inferior do IC igual a  $-1,3$  na avaliação dos 36 meses e  $\Delta$  de 5,5 com o limite inferior do IC igual a  $-0,7$  na avaliação dos 48 meses). As pontuações totais MOCART aos 3, 12, 18, 24, 36 e 48 meses após o tratamento não diferem substancialmente entre os dois grupos de tratamento.

As subpontuações IKDC, bem como os resultados do *IKDC Current Health Assessment Form* e da pontuação modificada de Lysholm, também revelaram melhorias globais em relação ao momento basal em ambos os grupos de tratamento, com resultados ligeiramente melhores em termos numéricos no grupo de Spherox mas sem significado estatístico.

Serão realizadas avaliações de seguimento adicionais durante um período máximo de 5 anos para produzir dados de eficácia a longo prazo sobre o tratamento com Spherox.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Devido à natureza e ao uso clínico previsto de Spherox, os estudos convencionais de farmacocinética, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação não são aplicáveis.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os esferoides produzidos *ex vivo* foram implantados em ratinhos (implantação subcutânea de explantes de cartilagem com esferoides humanos) ou em porcos anões (esferoides autólogos implantados em defeitos cartilagueos). Não foram observados sinais de inflamação, sinovite, infeções, rejeição, hipertrofia ou imunotoxicidade, tumorigenicidade ou biodistribuição.

Um exame, em conformidade com as BPL, da biodistribuição e da tumorigenicidade em ratinhos NSG não revelou sinais de biodistribuição e/ou migração dos esferoides humanos implantados. Não foi observada nenhuma suspeita de potencial tumorigénese ou de aumento da prevalência de tumores devido aos esferoides implantados. Num estudo realizado em ovinos, também não foi observada biodistribuição após injeção de esferoides na articulação do joelho.

Isto sugere que não existem riscos para o uso de esferoides em seres humanos.

# **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

72 horas



#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperaturas entre 1 °C e 10 °C.

Não congelar.

Não expor a radiação.

Não abrir o acondicionamento secundário antes da utilização para evitar a contaminação microbiana.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação**

Os esferoides são fornecidos num aplicador ou numa seringa pré-cheia como unidade de acondicionamento primário.

O aplicador (comprimento da haste de 150 mm [co.fix 150]) é embalado num tubo estéril e é, além disso, envolvido por uma bolsa extra. Um tubo pode conter um máximo de dois co.fix 150. O cateter do aplicador é feito de poliuretano termoplástico, incluindo um tampão de selagem num lado de acrilonitrilo-butadieno-estireno e uma rolha de silicone no outro lado. O aplicador é fornecido com um dispositivo de aplicação (seringa de injeção estéril).

A seringa pré-cheia é composta por um *luer lock*, um anel de selagem e uma tampa de cobertura. É embalada num tubo estéril com uma tampa roscada e é, além disso, envolvida por uma bolsa extra. Todas as partes da seringa pré-cheia são feitas de polipropileno, sendo o anel de selagem feito de isopreno. O óleo de silicone atua como lubrificante. A seringa pré-cheia é fornecida com um dispositivo de aplicação (cânula ou haste de filtro incorporada).

#### Apresentações

O número de unidades de acondicionamento primário fornecidas depende do tipo da unidade de acondicionamento primário e do número de esferoides necessários para o tamanho de defeito específico (10-70 esferoides/cm<sup>2</sup>).

Um aplicador tem uma capacidade máxima de 60 esferoides num volume até 200 microlitros de solução isotónica de cloreto de sódio.

Uma seringa pré-cheia tem uma capacidade máxima de 100 esferoides num volume até 1000 microlitros de solução isotónica de cloreto de sódio.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Se o acondicionamento primário ou secundário estiver danificado e, por conseguinte, não estéril, Spherox não deve ser aplicado.

Os esferoides remanescentes não devem ser conservados para aplicação posterior.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CO.DON AG  
Warthestraße 21  
14513 Teltow  
Alemanha

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1181/001

EU/1/17/1181/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 10 de julho de 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

CO.DON AG  
Warthestr. 21  
14513 Teltow  
ALEMANHA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

CO.DON AG  
Warthestr. 21  
14513 Teltow  
ALEMANHA

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento e utilização de Spherox em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) deve acordar sobre o conteúdo e o formato do programa de formação e do programa de distribuição controlada, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a autoridade nacional competente.

O programa educacional tem como objetivo proporcionar formação a cirurgiões e outros profissionais de saúde sobre a aquisição, a conservação e o manuseamento de amostras de sangue e de tecido e a aplicação de Spherox.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Spherox é comercializado, todos os cirurgiões e outros profissionais de saúde que se prevê que utilizem Spherox tenham acesso aos materiais educacionais, incluindo:

- O Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Spherox
- Materiais de formação para cirurgiões e para outros profissionais de saúde
- Lista de verificação do prescriptor
- **O material de formação para cirurgiões e para outros profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos-chave:
  - Informações sobre Spherox, incluindo a indicação aprovada de acordo com o RCM
  - Descrição detalhada do procedimento de biopsia e de colheita de sangue, incluindo a necessidade de testar em relação à hepatite B, hepatite C, VIH e sífilis.
  - Descrição detalhada da aplicação de Spherox
  - Preparação do doente para o procedimento e monitorização subsequente, incluindo recomendações quanto a um programa de reabilitação pós-biopsia e implantação
  - Instruções sobre como lidar com acontecimentos adversos ou reações adversas que possam ocorrer durante/após a biopsia e/ou a implantação
  - A necessidade de confirmar oficialmente que a formação foi realizada antes do (primeiro) procedimento de biopsia
  - A importância de preencher a lista de verificação do prescriptor
- **A lista de verificação do prescriptor** deve conter os seguintes elementos-chave:
  - Corroboração de que o doente que recebe o medicamento é o doente certo a receber o medicamento certo na indicação aprovada de acordo com o RCM
  - Instruções sobre a elegibilidade do doente, incluindo a necessidade de rastreio e testes para a hepatite C, hepatite B, VIH e sífilis
  - Confirmação do lado certo da implantação
  - Uma referência específica ao facto de o doente ter sido informado e compreender os benefícios e riscos do medicamento e dos procedimentos associados.
  - Instruções sobre como lidar com acontecimentos adversos ou reações adversas que possam ocorrer durante/após a biopsia e/ou a implantação

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Spherox é comercializado, existe um sistema para controlar o acesso ao medicamento para além do nível de controlo garantido pelas medidas de minimização do risco de rotina. É necessário satisfazer os seguintes requisitos antes de prescrever e dispensar o medicamento:

- Testes específicos ao doente para assegurar a conformidade com critérios clínicos rigorosamente definidos
  - O doente deve documentar a receção e a compreensão da informação sobre o medicamento
  - O medicamento só será disponibilizado a cirurgiões qualificados e a cirurgiões especializados com formação no procedimento de ICA de Spherox e, por conseguinte, está restringido a unidades de cuidados de saúde devidamente especializadas
  - Medidas para assegurar a rastreabilidade do medicamento e garantir a identificação do doente e do medicamento em todas as etapas
- **Obrigaç o de concretizar as medidas de p s-autoriza o**

O Titular da Autoriza o de Introdu o no Mercado dever  completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descri�o</b>	<b>Data limite</b>
<p>Estudo de eficácia p�s-autoriza�o (PAES): dados de seguimento de 60 meses para o estudo cod 16 HS 13.</p> <p>Para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo de Spherox vs. microfratura em doentes com defeitos cartilagíneos no joelho com uma dimensão do defeito entre 1 e &lt; 4 cm<sup>2</sup>, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados do estudo multicêntrico, prospetivo, aleatorizado e sem ocultaa�o que se encontra a decorrer.</p>	<p>Relatórios intercalares:</p> <p>A submeter anualmente</p> <p>Relatório final do estudo:</p> <p>01-Mar-2021</p>

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO EXTERNO

Bolsa

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Spherox 10-70 esferoides/cm<sup>2</sup> suspensão para implantação  
Esferoides de condrócitos humanos autólogos associados por matriz

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Este medicamento contém um número específico de esferoides de condrócitos humanos autólogos associados por matriz de acordo com o tamanho do defeito (10-70 esferoides/cm<sup>2</sup>).

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente: cloreto de sódio.

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão para implantação.

*No caso do sistema de aplicação co.fix 150 mm como unidade de acondicionamento primário:*  
{ 1 ou 2 } sistema{s} de aplicação co.fix 150 mm contendo {Número de esferoides} esferoides num tubo estéril

*No caso da seringa como unidade de acondicionamento primário:*

1 seringa contendo {Número de esferoides} esferoides num tubo estéril

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso intra-articular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {DD de mês de AAAA} às {horas} CET

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar entre 1 °C e 10 °C, não congelar, não expor a radiação, não abrir o acondicionamento externo antes da utilização para evitar a contaminação microbiana.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CO.DON AG, Warthestraße 21, 14513 Teltow, Alemanha  
Tel.: +49 (0)3328 43 46 0, Fax: +49 (0)3328 43 46 43, E-mail: info@codon.de

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*No caso do sistema de aplicação co.fix 150 mm como unidade de acondicionamento primário:*  
EU/1/17/1181/001

*No caso da seringa como unidade de acondicionamento primário:*  
EU/1/17/1181/002

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Nome do dt, ID do dt: {Nome do doente}, {ID do doente}  
Lote {Número do lote}

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável.

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### **Tubo**

Sistema de aplicação co.fix 150 mm  
ou  
Seringa

### **1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Spherox 10–70 esferoides/cm<sup>2</sup> suspensão para implantação

### **2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Para uso intra-articular

### **3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {DD de mês de AAAA} às {horas} CET

### **4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

{ID do doente (incluindo o Número do lote)}

### **5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

*No caso do sistema de aplicação co.fix 150 mm como unidade de acondicionamento primário:*  
{1 ou 2} sistema{s} de aplicação co.fix 150 mm num tubo estéril

*No caso da seringa como unidade de acondicionamento primário:*  
1 seringa num tubo estéril

### **6. OUTROS**

Apenas para utilização autóloga.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Sistema de aplicação co.fix 150 mm**

ou

**Seringa**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

*Sistema de aplicação co.fix 150 mm:*

Spherox 10–70 esferoides/cm<sup>2</sup> suspensão para implantação

*Seringa:*

Spherox 10–70 esferoides/cm<sup>2</sup> suspensão para implantação

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Para uso intra-articular

**3. PRAZO DE VALIDADE**

*Sistema de aplicação co.fix 150 mm:*

VAL {DD de mês de AAAA} às {horas} CET

*Seringa:*

VAL {DD de mês de AAAA} às {horas} CET

**4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

{Número do lote}

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

{Número de esferoides} esferoides

**6. OUTROS**

Apenas para utilização autóloga.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Spherox 10-70 esferoides/cm<sup>2</sup> suspensão para implantação Esferoides de condrócitos humanos autólogos associados por matriz

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou fisioterapeuta. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Spherox e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Spherox
3. Como utilizar Spherox
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Spherox
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Spherox e para que é utilizado**

Spherox é composto por esferoides. Um esferoide assemelha-se a uma pequena pérola feita de células de cartilagem e material cartilágneo derivado do seu próprio corpo. O tecido cartilágneo está presente em todas as articulações como uma camada dura suave na superfície das extremidades ósseas, protegendo os ossos e permitindo às nossas articulações funcionar suavemente. Para produzir os esferoides, é retirada uma pequena amostra de cartilagem de parte de uma das suas articulações durante uma pequena cirurgia, a qual é feita crescer no laboratório para produzir o medicamento. Através de uma cirurgia, os esferoides são implantados na área de cartilagem defeituosa e aderem ao local do defeito. Espera-se então que reparem o defeito com cartilagem saudável e funcional ao longo do tempo.

Spherox é utilizado para **reparar defeitos cartilágneos do joelho** em adultos. Estes defeitos podem ser causados por traumatismo agudo, como uma queda. Também podem ser causados por traumatismo repetido, como o suporte incorreto do peso na articulação por um período prolongado. Spherox é utilizado para tratar defeitos com um tamanho até 10 cm<sup>2</sup>.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Spherox**

##### **Não utilize Spherox se:**

- os ossos na articulação não tiverem parado de crescer;
- tiver inflamação articular e óssea avançada com degeneração na articulação afetada (osteoartrite);
- estiver infetado pelo VIH (o vírus que provoca a SIDA), pelo vírus da hepatite B ou pelo vírus da hepatite C.

## Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Spherox, se tiver qualquer outro problema articular ou excesso de peso, pois isso poderá reduzir o sucesso do procedimento.

Spherox deve ser preferencialmente implantado numa articulação que, fora isso, seja saudável. Os outros problemas articulares devem ser corrigidos antes ou na altura da implantação de Spherox.

### Programa de reabilitação

Após a implantação, siga rigorosamente o programa de reabilitação. Retome a **atividade física apenas quando instruído para tal** pelo seu médico. Retomar a atividade física vigorosa demasiado cedo poderá reduzir o benefício e a durabilidade de Spherox.

### Outros casos nos quais Spherox não pode ser administrado

Mesmo que a amostra de cartilagem já tenha sido retirada, é possível que não possa ser tratado com Spherox. Isto pode ocorrer se a qualidade da amostra retirada for insuficiente para produzir o medicamento. O seu médico poderá ter de selecionar um tratamento alternativo para si.

## Crianças e adolescentes

Spherox **não é recomendado** em crianças ou adolescentes **com menos de 18 anos de idade**.

## Outros medicamentos e Spherox

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

## Gravidez e amamentação

Spherox **não é recomendado** para mulheres grávidas ou a amamentar, pois é aplicado através de cirurgia. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

## Condução de veículos e utilização de máquinas

O procedimento cirúrgico terá uma grande influência na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A condução de veículos e a utilização de máquinas podem estar limitadas durante o período de reabilitação. Siga rigorosamente os conselhos do seu médico ou fisioterapeuta.

## 3. Como utilizar Spherox

Spherox só pode ser implantado por um médico especialista numa unidade médica e só deve ser utilizado no doente para o qual tiver sido preparado.

*O tratamento de adultos com Spherox é um procedimento de duas etapas:*

### Consulta 1:

#### Avaliação do defeito cartilágneo, colheita de amostra e de sangue

Na primeira consulta, o médico irá avaliar o seu defeito cartilágneo durante uma intervenção exploratória. Geralmente, isto é feito por meio de cirurgia guiada através de incisões (cortes) muito pequenas, utilizando um instrumento especial para examinar o interior do joelho (artroscopia). Se Spherox for apropriado para si, o médico retira uma pequena **amostra de cartilagem da sua articulação**. As células da sua cartilagem são extraídas desta amostra num laboratório e, depois, são



feitas crescer para produzir os esferoides que constituem Spherox. O processo leva cerca de 6 a 8 semanas.

## **Consulta 2: Implantação de Spherox**

Spherox é implantado no defeito cartilágneo na articulação durante a intervenção seguinte. Isto também poderá ser efetuado por meio de cirurgia guiada.

### **Reabilitação**

Para permitir uma boa recuperação da sua articulação, terá de seguir um programa de reabilitação individual. Este pode levar até um ano. O seu médico ou fisioterapeuta irá aconselhá-lo.

**Muito importante:** siga cuidadosamente as recomendações do seu médico ou fisioterapeuta. O risco de insucesso do tratamento poderá aumentar se não **seguir o seu programa de reabilitação**. Tenha muito cuidado quando fletir e colocar peso na sua articulação tratada. Durante o período de reabilitação, a quantidade de peso que pode colocar na articulação irá aumentar gradualmente. O quão rápido isto irá ocorrer depende, por exemplo, do seu peso corporal e do tamanho do defeito cartilágneo. Dependendo da articulação tratada, poderá ter de utilizar uma joelheira.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o tratamento com Spherox, fale com o seu médico ou fisioterapeuta.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários que surgem após a implantação de Spherox estão relacionados sobretudo com a cirurgia. Em geral, estes efeitos secundários são bastante ligeiros e desaparecem durante as semanas após a cirurgia.

**Se sofrer algum dos seguintes efeitos secundários graves, deve contactar imediatamente um médico:**

- hipersensibilidade (alergia) (sintomas: p. ex. reações na pele, tensão arterial baixa, constrição (aperto) das vias respiratórias, língua ou garganta inchada, pulsação fraca e acelerada, enjoo, vômitos, diarreia, tonturas, desmaio, febre);
- coágulo sanguíneo numa veia profunda (sintomas: p. ex. inchaço, dor, aumento do calor na área afetada).

### **Outros efeitos secundários**

Os efeitos secundários podem ocorrer com as seguintes frequências:

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- acumulação de líquido na articulação;
- dor na articulação;
- inchaço na articulação.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- estalidos na articulação;
- afeção ligamentar;
- dor;
- inflamação do tendão;
- fraqueza muscular;
- bloqueio articular;

- perturbação da marcha;
- dor na frente do joelho ou rótula;
- aglomerado tecidual que pode ocorrer na articulação;
- inchaço devido ao fluxo obstruído do líquido tecidual através dos vasos linfáticos;
- dor na cicatriz;
- acumulação de líquido em excesso na medula óssea;
- inflamação das veias combinada com a formação de um coágulo sanguíneo localizado perto da superfície da pele (sintomas: p. ex., vermelhidão e/ou ardor na pele ao longo da veia, sensibilidade, dor).

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- aumento do tamanho das células cartilagueas, amolecimento da cartilagem, afeção de formação óssea, morte de tecido ósseo, formação óssea fora do esqueleto. ***Neste caso, pode ter sintomas como, por exemplo, inchaço ou dor nos tecidos em torno da articulação;***
- intranquilidade;
- complicação relacionada com a ferida;
- reabertura de uma ferida cicatrizada;
- descolamento parcial ou total do tecido por baixo do osso e da cartilagem circundante;
- hemorragias internas;

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou fisioterapeuta. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Spherox**

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar e transportar refrigerado (1 °C a 10 °C).

Não congelar. Não expor a radiação.

Não abrir o acondicionamento externo antes da utilização para evitar a contaminação microbiana.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Spherox**

- A substância ativa de Spherox são esferoides que consistem em células de cartilagem e material cartilagueo derivado do seu próprio corpo. Spherox contém 10-70 esferoides por cm<sup>2</sup> do defeito da cartilagem.
- O outro componente é cloreto de sódio, utilizado como solução de transporte.

### **Qual o aspeto de Spherox e conteúdo da embalagem**

Suspensão para implantação.

Spherox contém esferoides, que consistem em células cartilagueas vivas com uma parte não celular para a reparação dos defeitos cartilagueos. Os esferoides assemelham-se a pequenas pérolas brancas a amareladas. São transportados numa solução transparente e incolor. Spherox é fornecido ao médico num recipiente pronto para a aplicação. O recipiente pode ser uma seringa ou um sistema especial de aplicação designado «co.fix», que é um cateter com um comprimento da haste de 150 mm. O aplicador co.fix 150 é embalado num tubo estéril e é, além disso, envolvido por uma bolsa extra. A seringa pré-cheia é embalada num tubo estéril e é, além disso, envolvida por uma bolsa extra.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

CO.DON AG  
Warthestraße 21  
14513 Teltow, Alemanha  
Tel.: +49 3328 43460  
Fax: +49 3328 434643  
E-mail: [info@codon.de](mailto:info@codon.de)

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.