

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spherox 10-70 esferoides/cm² suspensión para implantación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Esferoides de condrocitos autólogos humanos unidos a una matriz para su implantación suspendidos en solución isotónica de cloruro de sodio.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Los esferoides son agregados esféricos de condrocitos autólogos humanos expandidos *ex vivo* y una matriz extracelular autosintetizada.

Cada jeringa precargada o aplicador contiene un número específico de esferoides, dependiendo del tamaño de la lesión que se quiera tratar (10-70 esferoides/cm²).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para implantación.

Esferoides de color entre blanco y amarillento de condrocitos autólogos unidos a una matriz en una solución límpida e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reparación de lesiones sintomáticas del cartílago articular del cóndilo femoral y la rótula de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Regeneración del Cartílago y Preservación de las Articulaciones [*International Cartilage Repair Society*, ICRS]) con un tamaño de lesión de hasta 10 cm² en adultos y adolescentes con placa de crecimiento epifisario femoral cerrada en la articulación afectada.

4.2 Posología y forma de administración

Spherox está indicado exclusivamente para uso autólogo. Debe ser administrado por un cirujano ortopédico especializado y en un centro sanitario.

Posología

Se aplican 10-70 esferoides por centímetro cuadrado de lesión.

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Spherox en pacientes mayores de 50 años. No se dispone de datos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Spherox en niños y adolescentes con placa de crecimiento epifisario femoral todavía abierta en la articulación afectada. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para uso por vía intraarticular.

Spherox se administra a los pacientes mediante implantación intraarticular.

El tratamiento con Spherox es un procedimiento que consta de dos etapas.

En una primera etapa, se debe realizar una biopsia durante una intervención quirúrgica (preferiblemente una artroscopia o una miniartrotomía). Durante la artroscopia o artrotomía, se deben determinar con la mayor exactitud posible la lesión y el tamaño de la lesión del cartílago. Después de la biopsia, se cultivan las células del cartílago en el centro de fabricación hasta que formen los esferoides que componen Spherox. El proceso tarda aproximadamente entre 6 y 8 semanas.

En una segunda etapa, la implantación se debe realizar durante un procedimiento quirúrgico (preferiblemente una artroscopia o miniartrotomía). Se precisa el desbridamiento del área de la lesión. No se debe dañar la placa subcondral. Los esferoides se presentan en una jeringa precargada o un aplicador (longitud del vástago de 150 mm [co.fix 150]). Los esferoides se deben aplicar de manera uniforme sobre el lecho de la lesión y, en caso necesario, distribuirse por toda la superficie de la lesión, utilizando para ello instrumental quirúrgico. La autoadhesión de los esferoides al lecho de la lesión tarda menos de 20 minutos. Seguidamente se puede cerrar la herida quirúrgica sin necesidad de cubrir de ningún otro modo la zona tratada (p. ej., colgajo de periostio; matriz), ni de fijar los esferoides con un adhesivo de fibrina. El tratamiento de lesiones con un tamaño de hasta 10 cm² comprende tanto lesiones aisladas como lesiones adyacentes (superficie combinada).

Los pacientes tratados con Spherox deben seguir un programa de rehabilitación específico (ver sección 4.4). Este programa puede durar hasta un año, según la recomendación del médico.

Para más información sobre la preparación y el manejo de Spherox, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con placa de crecimiento epifisario femoral que no esté totalmente cerrada en la articulación afectada.
- Artrosis primaria (generalizada).
- Artrosis avanzada de la articulación afectada (con un grado > II según Kellgren y Lawrence).
- Infección por el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) o los VIH I y II.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos para terapia celular avanzada. Con objeto de mejorar la trazabilidad de Spherox, se deben conservar el número de lote del producto y el nombre del paciente tratado durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

Uso autólogo

Spherox está indicado exclusivamente para uso medicinal autólogo y en ningún caso debe ser administrado a otro paciente distinto del donante. Spherox no se debe administrar si la información indicada en las etiquetas y en los documentos de envío del producto no coincide con la identidad del paciente. También se debe comprobar antes de la administración el número de pedido (número de lote) indicado en el acondicionamiento primario.

Aspectos generales

No se debe aplicar Spherox si el envase primario o secundario está dañado y, en consecuencia, ha perdido la esterilidad.

No se recomienda la aplicación de Spherox a pacientes con lesiones condrales en otros lugares distintos de la articulación de la rodilla. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Spherox en pacientes con lesiones condrales en otros lugares distintos del cóndilo femoral y la rótula de la rodilla. No se dispone de datos.

Precauciones de empleo

El tratamiento en pacientes con inflamaciones locales o agudas o con infección ósea o articular reciente se debe aplazar temporalmente, hasta que se confirme su recuperación de la infección.

En los estudios pivotaes de Spherox, se excluyó a los pacientes que presentaban signos de enfermedades inflamatorias crónicas.

Los problemas articulares concomitantes, como artrosis incipiente, lesiones óseas subcondrales, inestabilidad de la articulación, lesiones de los ligamentos de la rodilla o del menisco, distribución anormal del peso en la articulación, defectos de alineación en varo o en valgo, defectos de alineación o inestabilidad de la rótula y enfermedades metabólicas, inflamatorias, inmunitarias o neoplásicas de la articulación afectada, son factores que pueden complicar el cuadro. La presencia de edema óseo no tratado asociado a la lesión condral que se quiere tratar puede afectar negativamente al éxito del procedimiento. En la medida de lo posible, los problemas articulares concomitantes se deben corregir antes o, como muy tarde, en el momento de la implantación de Spherox.

A la hora de decidir el tratamiento de lesiones enfrentadas («lesiones en espejo» con un tamaño mayor que el grado II de la ICRS), se deben tener en cuenta el grado de solapamiento y la localización de las lesiones en la articulación.

Se puede producir hemartrosis postoperatoria, principalmente en pacientes con predisposición a las hemorragias o con un mal control de la hemorragia durante el procedimiento quirúrgico. Se deben comprobar las funciones hemostáticas del paciente antes de la intervención quirúrgica. Se debe administrar profilaxis trombótica de acuerdo con las normas del centro.

No se recomienda la aplicación de Spherox en pacientes obesos.

Rehabilitación

Tras la implantación, el paciente debe seguir un programa de rehabilitación adecuado. La actividad física se debe reanudar siguiendo las recomendaciones del médico. Una actividad demasiado temprana y enérgica puede comprometer el prendimiento del injerto y la permanencia del beneficio clínico de Spherox.

Se requiere que el paciente siga un programa de rehabilitación adecuado tras la implantación (especialmente en los pacientes con trastornos mentales o adicciones).

Casos en los que no se puede utilizar Spherox

Si la fabricación de esferoides ha fracasado o si no se cumplen los criterios para la liberación del medicamento, por ejemplo, debido a una biopsia de calidad deficiente, no se podrá suministrar el medicamento. El médico será informado inmediatamente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La aplicación local de antibióticos o desinfectantes puede producir toxicidad en el cartílago articular y no se recomienda que Spherox entre en contacto directo con esas sustancias.

En los estudios pivotaes de Spherox se excluyó a los pacientes que recibían tratamiento médico con corticosteroides.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición durante el embarazo a condrocitos autólogos o a esferoides de condrocitos autólogos.

Spherox se utiliza para reparar lesiones del cartílago de la rodilla y se implanta durante un procedimiento quirúrgico, por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

Lactancia

Dado que Spherox se utiliza para reparar lesiones del cartílago de la rodilla y que, por consiguiente, se implanta durante una intervención quirúrgica, no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos relativos a los posibles efectos de Spherox sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El procedimiento quirúrgico (es decir, la biopsia o la implantación de Spherox) tendrá una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La capacidad para conducir y utilizar máquinas también se podría ver limitada durante el período de rehabilitación debido a la reducción en la movilidad. En consecuencia, los pacientes deben consultar al médico que les esté tratando y seguir sus indicaciones rigurosamente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se dispone de información sobre las reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos y en un estudio observacional en adolescentes así como en la experiencia poscomercialización. Durante el tratamiento con Spherox, se pueden producir reacciones adversas relacionadas con la intervención quirúrgica (implantación) o con el propio Spherox.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con Spherox se presentan en la Tabla 1 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con Spherox

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Raras	Celulitis Osteomielitis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Edema de médula ósea Derrame articular Artralgia Inflamación articular
	Poco frecuentes	Condromalacia Ruido articular Bloqueo articular Quiste sinovial Condropatía Sinovitis Cuerpo suelto en la articulación
	Raras	Osteocondrosis Osteonecrosis Formación de osteofitos Artritis infecciosa
	Frecuencia no conocida	Artrofibrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Hipertrofia Pérdida del injerto
	Raras	Deslaminación del injerto Infección en el lugar del implante Inflamación de la almohadilla grasa infrarrotuliana

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Deslaminación del injerto

La deslaminación del injerto describe el desprendimiento parcial o completo del tejido formado del hueso subcondral o del cartílago circundante. La deslaminación completa del injerto es una complicación grave que puede ir acompañada de dolor. Los factores de riesgo son, en concreto, la presencia de enfermedades concomitantes que no reciben tratamiento, como la inestabilidad articular o el incumplimiento del protocolo de rehabilitación.

Hipertrofia

Durante el tratamiento con Spherox se puede producir hipertrofia sintomática en el lugar del implante y ocasionar dolor.

Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento quirúrgico:

Las siguientes reacciones adversas, que se consideran relacionadas con la intervención quirúrgica, se han notificado durante el transcurso de los ensayos clínicos y/o a partir de fuentes espontáneas:

- Infecciones e infestaciones del SOC: neumonía (frecuencia no conocida)
- Trastornos vasculares del SOC: linfedema (poco frecuente), tromboflebitis (rara), trombosis venosa profunda (poco frecuente), hematoma (rara)
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos del SOC: embolia pulmonar (poco frecuente)

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo del SOC: dolor en la cicatriz (poco frecuente)
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo del SOC: derrame articular (frecuente), artralgia (frecuente), inflamación articular (frecuente), tendinitis (poco frecuente), debilidad muscular (poco frecuente), síndrome de dolor patelofemoral (poco frecuente), osteonecrosis (rara), sinovitis (poco frecuente), cuerpo suelto en la articulación (poco frecuente)
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración del SOC: dolor (frecuente), alteración de la marcha (poco frecuente), malestar (muy rara)
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos del SOC: esguince de ligamento (poco frecuente), complicación relacionada con la sutura (rara), dehiscencia de la herida (rara)

Las reacciones adversas relacionadas con el producto y con la intervención quirúrgica registradas no fueron graves en la mayoría de los casos.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en cuanto a frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En algunos casos en los que se excedió significativamente la dosis recomendada (hasta 170 esferoides/cm² en un ensayo iniciado por el investigador con un período de seguimiento de 12 meses), no se observaron efectos adversos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para desórdenes del sistema musculoesquelético, Código ATC: M09AX02

Mecanismo de acción

La implantación de condrocitos autólogos (ICA) se basa en la extracción de condrocitos de cartílago sano del propio paciente, su cultivo *in vitro* y su posterior implantación en la lesión condral. Spherex se cultiva e implanta en forma de esferoides tridimensionales.

Eficacia clínica

Spherex está disponible desde 2004 para uso ampliado en pacientes individuales para el tratamiento de lesiones condrales clasificadas como de grado 3 o 4 de Outerbridge o grado III o IV de la ICRS (Outerbridge 1961, ICRS *Cartilage Injury Evaluation Package* 2000). La mayoría de los pacientes fueron tratados de lesiones condrales en la rodilla.

Spherex se ha analizado en un ensayo clínico multicéntrico, fase II, prospectivo, aleatorizado, no controlado y abierto en el que participaron 75 pacientes con lesiones condrales focalizadas (grado III o IV de la ICRS) en la rodilla con un tamaño de lesión de 4-10 cm². Veinticinco pacientes recibieron tratamiento con 10-30 esferoides/cm² de lesión, 25 con 40-70 esferoides/cm² de lesión y 25 con

3-7 esferoides/cm² de lesión. La población por intención de tratar (IT) estuvo formada por 73 pacientes. La media de edad de los pacientes era de 34 años (intervalo de 19 a 48 años) y el índice de masa corporal (IMC) medio era de 25,2. En los tres grupos de dosis, se pudo observar una mejora significativa ($\alpha < 0,05$) de la puntuación KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) después de 12, 24, 36, 48 y 60 meses, en comparación con la situación previa al tratamiento. En «todos los grupos de dosis», la puntuación KOOS global media aumentó en el primer año después del tratamiento de $57,0 \pm 15,2$ a $73,4 \pm 17,3$ puntos en una escala de 0 (peor puntuación) a 100 (mejor puntuación) y siguió aumentando ligeramente hasta alcanzar $74,6 \pm 17,6$ puntos al cabo de 18 meses, $73,8 \pm 18,4$ puntos al cabo de dos años, $77,0 \pm 17,8$ puntos al cabo de tres años, $77,1 \pm 18,6$ puntos al cabo de cuatro años y $76,9 \pm 19,3$ en el seguimiento final al cabo de cinco años. Los cambios observados dentro de cada grupo de dosis fueron de magnitud similar, y los tres análisis entre grupos (emparejados) no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Otras puntuaciones de los pacientes, como la del Comité Internacional de Documentación sobre la Rodilla (*International Knee Documentation Committee*, IKDC; evaluación subjetiva de la rodilla) y la puntuación de Lysholm mostraron también, después de 12, 24, 36, 48 y 60 meses, una mejora significativa en comparación con el valor previo al tratamiento. Los resultados de los estudios de resonancia magnética (RM) realizados conforme al sistema de puntuación MOCART (*Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue*) (0 = peor resultado; 100 = mejor resultado) indicaron una mejora en los primeros 60 meses de 59,8 en la visita 2 (3 meses después del tratamiento) a 75,0 puntos en el grupo de pacientes tratados con 3-7 esferoides/cm² de lesión, de 64,5 puntos en la visita 2 a 76,4 puntos en el grupo tratado con la dosis de 10-30 esferoides/cm² de lesión, y de 64,7 puntos en la visita 2 a 73,6 puntos en el grupo tratado con la dosis de 40-70 esferoides/cm² de lesión.

Además, se realizó un ensayo clínico multicéntrico, fase III, prospectivo, aleatorizado y controlado. El objetivo de este ensayo era comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento de lesiones condrales (de 1 cm² a menos de 4 cm² de tamaño) en el cóndilo femoral de la articulación de la rodilla con Spherox y el tratamiento con microfracturas durante un período de 5 años. Los datos de eficacia pivotaes se basaron en un análisis intermedio realizado 12 meses después del tratamiento. Se realizaron evaluaciones estadísticas adicionales 24, 36, 48 y 60 meses después del tratamiento.

Los grupos de tratamiento estuvieron equilibrados en cuanto a tamaño, características demográficas y antecedentes médicos. La población del análisis estuvo formada por 102 pacientes (41 mujeres, 61 varones) con una media de edad de 37 años (intervalo de 18 a 49 años) y un índice de masa corporal (IMC) medio de 25,8. El tamaño de las lesiones varió entre 0,5 y 4 cm². Los grados de ICRS fueron en la mayoría de los pacientes de IV A, seguido de III B y III A (56, 22 y 10 pacientes, respectivamente). Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo con microfracturas para su lesión menos de un año antes de la fase de selección.

La evaluación de la puntuación «KOOS global» en la población por IT demostró que los dos tratamientos consiguieron una mejora clínicamente significativa en comparación con el momento basal (día anterior a la artroscopia). En los pacientes tratados con Spherox, la puntuación KOOS global media (escala de 0-100 $\pm$ DE) aumentó de $56,6 \pm 15,4$ en el momento basal a $81,5 \pm 17,3$ 24 meses después del tratamiento. En los pacientes tratados con microfracturas, la puntuación KOOS global media aumentó de $51,7 \pm 16,5$ a $72,6 \pm 19,5$ al cabo de 24 meses ($p < 0,0001$ para ambos grupos de tratamiento). En lo que respecta al análisis entre grupos, el tratamiento con Spherox pasó la prueba de no inferioridad en comparación con las microfracturas (Δ de 6,1 con un límite inferior del IC igual a $-0,4$ en la evaluación a los 24 meses).

Los resultados en puntos temporales posteriores coincidieron con estos hallazgos. En el seguimiento realizado a los 60 meses, la puntuación KOOS global fue de $84,5 \pm 16,1$ después del tratamiento con Spherox en comparación con $75,4 \pm 19,6$ después del tratamiento con microfracturas.

Las puntuaciones MOCART totales 3, 12, 18, 24 y hasta 60 meses después del tratamiento no difirieron de forma significativa entre los dos grupos de tratamiento.

Las subpuntuaciones IKDC, así como los resultados del Cuestionario de evaluación del estado de salud actual de IKDC y la puntuación de Lysholm modificada revelaron también mejoras generales con respecto a la situación basal en los dos grupos de tratamiento, con resultados algo mejores numéricamente en el grupo de Spherox, pero sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa.

Población pediátrica

Spherox se ha analizado en un estudio de vigilancia observacional, abierto y multicéntrico en 60 pacientes adolescentes con placas de crecimiento epifisario femoral cerradas, de entre 15 y < 18 años de edad con defectos cartilaginosos locales (grados III o IV de la ICRS) en la rodilla con un tamaño del defecto de 0,75-12,00 cm². La edad media de los pacientes era de 16,5 años (intervalo de 15 a 17 años) con un índice de masa corporal (IMC) medio de 23,9. La media (DE) del tiempo de seguimiento, definido como el intervalo entre la fecha de implantación y la fecha de la visita de seguimiento documentada por el médico, era de 48,4 (19,5) meses. La media (DE) de la puntuación KOOS total en la población pediátrica en el momento del seguimiento era de 75,5 (18,2). La media (DE) de los resultados de los estudios de RM según el sistema de puntuación MOCART (0 = peor resultado; 100 = mejor resultado) en el momento del seguimiento era de 74,9 (18,5), variando entre un mínimo de 30 y un máximo de 100.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Debido a la naturaleza y las indicaciones clínicas de Spherox, no procede realizar estudios convencionales de farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se implantaron esferoideos producidos *ex vivo* en ratones (implantación subcutánea de explantes de cartilago con esferoideos humanos) o en cerdos enanos (minipigs) (esferoideos autólogos implantados en lesiones condrales). No se observaron signos de inflamación, sinovitis, infecciones, rechazo, hipertrofia o toxicidad inmunitaria, tumorigenicidad o biodistribución.

En un estudio realizado bajo BPL (buenas prácticas de laboratorio) de la biodistribución y la tumorigenicidad en ratones NSG, se demostró la ausencia de signos de biodistribución o migración de los esferoideos humanos implantados. Tampoco hubo sospechas de posible tumorigenicidad o aumento de la prevalencia de tumores debido a los esferoideos implantados. En un estudio realizado en ovejas, tampoco se observó biodistribución tras la inyección de esferoideos en la articulación de la rodilla. Esto sugiere que no existen riesgos derivados del uso de esferoideos en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

72 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 1 °C y 10 °C.

No congelar.

No irradiar.

No abrir el embalaje externo antes de su empleo para evitar la contaminación microbiana.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Los esferoides se presentan en un aplicador o una jeringa precargada como unidad de acondicionamiento primario.

El aplicador (longitud del vástago de 150 mm [co.fix 150]) va introducido en un tubo estéril y éste, a su vez, introducido en una bolsa adicional. Cada tubo puede contener un máximo de dos co.fix 150. El catéter del aplicador es de poliuretano termoplástico, con un tapón sellador en un extremo de acrilonitrilo butadieno estireno y un tapón de silicona en el otro extremo. El aplicador se suministra con un dispositivo de aplicación (jeringa para inyección estéril).

La jeringa precargada consta de un cono de Luer, una junta de estanqueidad y un protector. Va introducida en un tubo estéril con tapón de rosca y éste, a su vez, introducido en una bolsa adicional. Todos los componentes de la jeringa precargada son de polipropileno y la junta de estanqueidad es de isopreno. El aceite de silicona sirve como lubricante. La jeringa precargada se suministra con un dispositivo de aplicación (cánula permanente o vástago de filtro).

Tamaños de envase:

El número de unidades de acondicionamiento primario suministradas depende del tipo de unidad de acondicionamiento y del número de esferoides necesarios para el tamaño de la lesión en cuestión (10-70 esferoides/cm²).

Un aplicador tiene una capacidad máxima de 60 esferoides en un volumen de hasta 200 microlitros de solución isotónica de cloruro de sodio.

Una jeringa precargada tiene una capacidad máxima de 100 esferoides en un volumen de hasta 1000 microlitros de solución isotónica de cloruro de sodio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

Si el acondicionamiento primario o secundario está dañado y, en consecuencia, se ha perdido la esterilidad, no se debe aplicar Spherox.

Los esferoides sobrantes no se deben conservar para su aplicación posterior.

La manipulación y la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con Spherox (sólidos y líquidos) como material potencialmente infeccioso se realizarán de acuerdo con la normativa local en materia de manipulación de material de origen humano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Alemania

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10/julio/2017

Fecha de la última renovación: 29/abril/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
ALEMANIA

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
ALEMANIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento y el uso de Spherox en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa de formación y del programa de distribución controlada, lo que incluirá las formas de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con las autoridades nacionales competentes.

El programa informativo va encaminado a impartir formación a los cirujanos y a otros profesionales sanitarios (PS) acerca de la correcta obtención, conservación y manipulación de muestras tisulares y de sangre y de la aplicación de Spherox.

El TAC deberá garantizar que en cada uno de los Estados miembros en los que se comercialice Spherox todos los cirujanos y demás profesionales sanitarios que previsiblemente vayan a usar Spherox tengan acceso a los materiales informativos, es decir:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) de Spherox
 - Material de formación para cirujanos y otros profesionales sanitarios
 - Lista de verificación del médico prescriptor
- **El material de formación para cirujanos y otros profesionales sanitarios (PS)** deberá contener los siguientes elementos esenciales:
 - Información sobre Spherox, incluida la indicación aprobada según el RCP.
 - Descripción detallada del procedimiento de obtención de biopsia y de la extracción sanguínea, incluyendo la necesidad de hacer pruebas de hepatitis B, hepatitis C, VIH y sífilis.
 - Descripción detallada de la aplicación de Spherox.
 - Preparación del paciente para el procedimiento y posterior vigilancia, incluyendo recomendaciones sobre un programa de rehabilitación después de la biopsia y la implantación.
 - Instrucciones sobre cómo manejar los acontecimientos o reacciones adversas que puedan ocurrir durante o después de la biopsia y/o la implantación.
 - La necesidad de confirmar oficialmente que se ha impartido la formación antes del (primer) procedimiento de biopsia.
 - La importancia de rellenar la lista de verificación del médico prescriptor.
 - **La lista de verificación para el médico prescriptor** deberá contener los siguientes elementos:
 - Corroboración de que el paciente que va a recibir el medicamento es el paciente correcto y va a recibir el medicamento correcto para la indicación aprobada de acuerdo con el RCP.
 - Instrucciones sobre la idoneidad de los pacientes, incluyendo la necesidad de realizar pruebas de detección y análisis de hepatitis C, hepatitis B, VIH y sífilis.
 - Confirmación del lugar adecuado para la implantación.
 - Referencia específica al hecho de que el paciente ha sido informado y entiende los beneficios y los riesgos del medicamento y de los procedimientos relacionados.
 - Instrucciones sobre cómo manejar los acontecimientos o reacciones adversas que puedan ocurrir durante o después de la biopsia y/o la implantación.

El TAC deberá garantizar que en cada uno de los Estados miembros en los que se comercialice Spherox exista un sistema destinado a controlar el acceso al medicamento, aparte del grado de control garantizado por las medidas de minimización de riesgos habituales. Es obligatorio el cumplimiento de los requisitos siguientes antes de que se pueda prescribir y dispensar el medicamento:

- Pruebas específicas del paciente para garantizar que se cumplen los criterios clínicos definidos estrictamente.
- El paciente deberá documentar que ha recibido y comprendido la información sobre el medicamento.
- El medicamento solo estará disponible para cirujanos cualificados y especializados en el procedimiento ICA de Spherox y, por lo tanto, está restringido a instalaciones sanitarias debidamente especializadas.
- Medidas para asegurar la trazabilidad del medicamento y garantizar la identificación del paciente y del producto en cada paso.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Bolsa

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spherox 10-70 esferoides/cm² suspensión para implantación
Esferoides de condrocitos autólogos humanos unidos a una matriz.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Este medicamento contiene un número de esferoides de condrocitos autólogos humanos unidos a una matriz dependiendo del tamaño de la lesión (10-70 esferoides/cm²).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipiente: cloruro de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión para implantación.

En caso del sistema de aplicación co.fix 150 mm como unidad de acondicionamiento primario:

{1 o 2} sistema{s} de aplicación co.fix 150 mm contiene(n) {número de esferoides} esferoides en un tubo estéril.

En caso de la jeringa como unidad de acondicionamiento primario:

1 jeringa contiene {número de esferoides} esferoides en un tubo estéril.

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intraarticular.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD{Día mes AÑO}, a las {hora} horas (CET)

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 1 °C y 10 °C. No congelar. No abrir el embalaje externo antes de su empleo para evitar la contaminación microbiana.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células humanas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local en materia de manipulación de material de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CO.DON GmbH, Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig, Alemania
Teléfono: +49 341 99190 200, Fax: +49 341 99190 309, Correo electrónico: info@codon.de

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

In En caso del sistema de aplicación co.fix 150 mm como unidad de acondicionamiento primario:
EU/1/17/1181/001

En caso de la jeringa como unidad de acondicionamiento primario:
EU/1/17/1181/002

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Nombre del paciente, ID del paciente: {Nombre del paciente}, {ID del paciente}
Lote {Número de lote}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO
--

Tubo para sistema de aplicación co.fix 150 mm o jeringa
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Spherox 10–70 esferoides/cm² suspensión para implantación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intraarticular.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD{Día mes AÑO}, a las {hora} horas (CET)

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

{ID del paciente (incluido el número de lote)}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

En caso del sistema de aplicación co.fix 150 mm como unidad de acondicionamiento primario:
{1 o 2} sistema{s} de aplicación co.fix 150 mm en un tubo estéril.

En caso de la jeringa como unidad de acondicionamiento primario:
1 jeringa en un tubo estéril.

6. OTROS

Sólo para uso autólogo.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN UNIDADES DE PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Sistema de aplicación co.fix 150 mm o jeringa

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sistema de aplicación co.fix 150 mm

Spherox 10–70 esferoides/cm² suspensión para implantación

Jeringa:

Spherox 10–70 esferoides/cm² suspensión para implantación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intraarticular.

3. FECHA DE CADUCIDAD

Sistema de aplicación co.fix 150 mm

CAD{Día mes AÑO}, a las {hora} horas (CET)

Jeringa:

CAD{Día mes AÑO}, a las {hora} horas (CET)

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

{Número de lote}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

{Número de esferoides} esf

6. OTROS

Sólo para uso autólogo.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Spherox 10-70 esferoides/cm² suspensión para implantación Esferoides de condrocitos autólogos humanos unidos a una matriz

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o fisioterapeuta, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Spherox y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Spherox
3. Cómo usar Spherox
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Spherox
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Spherox y para qué se utiliza

Spherox es un medicamento indicado para la **reparación de lesiones del cartílago de la rodilla** en adultos y en adolescentes en los que los huesos de la articulación han finalizado el crecimiento. El cartílago es una capa lisa dura que hay en el interior de las articulaciones en los extremos de los huesos. Protege los huesos y permite que las articulaciones funcionen sin problemas. Spherox se utiliza en adultos o en adolescentes en los que los huesos han finalizado el crecimiento cuando el cartílago de la articulación de la rodilla está lesionado, por ejemplo, por una lesión aguda, como una caída, o por el desgaste debido al apoyo incorrecto de peso sobre la rodilla durante mucho tiempo. Spherox se utiliza para tratar lesiones con un tamaño de hasta 10 cm².

Spherox contiene lo que se denominan esferoides. Un esferoide es como una perla diminuta que contiene células y material de cartílago obtenido de su propio cuerpo. Para producir los esferoides, se obtiene una pequeña muestra de cartílago de una de sus articulaciones durante una intervención de cirugía menor y seguidamente se hace crecer en el laboratorio para producir el medicamento. Los esferoides se implantan mediante cirugía en la zona de la lesión condral y se adhieren a la parte lesionada. Su finalidad es reparar la lesión con cartílago sano y funcional con el tiempo.

2. Qué necesita saber antes de recibir Spherox

No use Spherox si

- los huesos de la articulación de la rodilla no han finalizado el crecimiento.
- presenta una inflamación avanzada de articulaciones y huesos con lesión de la articulación afectada (artrosis).
- ha sido infectado por el VIH (el virus causante del SIDA), el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a recibir Spherox si tiene otros problemas articulares o exceso de peso, ya que ambas cosas podrían reducir el éxito del procedimiento.

Spherox se debe implantar preferentemente en una articulación por lo demás sana. Antes o en el momento de la implantación de Spherox se deben corregir otros problemas articulares.

Después del tratamiento, puede producirse una hemorragia dentro de la articulación de la rodilla y, posiblemente, en el área circundante, sobre todo si usted presenta una propensión mayor a las hemorragias o si no se ha podido detener completamente la hemorragia durante el tratamiento. El médico comprobará de antemano el riesgo de que usted pueda sufrir una hemorragia después del tratamiento. En ese caso, usted recibirá un medicamento para reducir el riesgo de hemorragia después del tratamiento.

Programa de rehabilitación

Siga estrictamente el programa de rehabilitación después de la implantación. Reanude la actividad física **únicamente cuando así se lo indique** su médico. Una actividad demasiado temprana y enérgica puede reducir los beneficios y la durabilidad de Spherox.

Otros casos en los que no se puede suministrar Spherox

Aunque se haya tomado ya la muestra de cartílago, puede suceder que usted no pueda ser tratado con Spherox. Una posible causa es que la muestra tomada no tenga la calidad suficiente para la fabricación del producto. En ese caso, es posible que su médico tenga que optar por otro tratamiento para usted.

Niños y adolescentes

No se debe utilizar Spherox en niños y adolescentes en los que los huesos de la articulación no han finalizado el crecimiento.

Otros medicamentos y Spherox

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Spherox en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ya que se aplica durante una intervención quirúrgica. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento quirúrgico para implantar este medicamento afectará de forma muy importante a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. La capacidad para conducir y utilizar máquinas se puede ver limitada durante el período de rehabilitación. Siga estrictamente las indicaciones de su médico o fisioterapeuta.

3. Cómo usar Spherox

Spherox solo puede ser implantado por un médico especialista en un centro médico y solo se debe utilizar en el paciente para el que ha sido preparado.

El tratamiento con Spherox es un procedimiento que consta de dos etapas:

Visita 1:

Evaluación de la lesión del cartílago, toma de una muestra y extracción de sangre

En la primera visita, el cirujano examinará su lesión del cartílago de la rodilla mediante una operación exploratoria. Esta se realiza mediante cirugía artroscópica a través de incisiones muy pequeñas en la piel (cortes), utilizando un instrumento especial para visualizar el interior de la rodilla (artroscopio). Si Spherox es apropiado para usted, el médico obtendrá una pequeña **muestra del cartílago de la rodilla**. Generalmente se obtendrá de la misma articulación de la rodilla que hay que tratar. En el laboratorio se extraen las células del cartílago de esa muestra y se hacen crecer para producir los esferoides que constituyen Spherox. El proceso dura entre 6 y 8 semanas aproximadamente.

Visita 2:

Implantación de Spherox

Spherox se implanta en la zona lesionada del cartílago de la rodilla en una segunda intervención quirúrgica. También se puede realizar mediante cirugía artroscópica.

Rehabilitación

Debe seguir un programa de rehabilitación individualizado para que su rodilla se recupere de forma adecuada, lo que puede suponer hasta un año de rehabilitación. Su médico o fisioterapeuta se lo explicará.

Muy importante: siga al pie de la letra las indicaciones de su médico o fisioterapeuta. El riesgo de fracaso del tratamiento puede aumentar si no **sigue su programa de rehabilitación**.

Debe tener mucho cuidado cuando doble la rodilla tratada y se apoye en ella. Durante el período de rehabilitación, tendrá que ir aumentando gradualmente la cantidad de peso que puede apoyar en la articulación. La rapidez de este proceso depende, por ejemplo, de su peso corporal y de la extensión de la lesión del cartílago. Dependiendo del estado de la rodilla tratada, es posible que tenga que utilizar una rodillera.

Pregunte a su médico o fisioterapeuta si tiene alguna otra duda sobre el tratamiento con Spherox.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. La mayoría de los efectos adversos que aparecen tras la implantación de Spherox están relacionados con la cirugía. Estos efectos adversos registrados, ya estén causados por el medicamento o por la intervención quirúrgica, no son graves en la mayoría de los casos.

Si presenta alguno de los efectos adversos graves siguientes, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente:

- hipersensibilidad (alergia) (pueden aparecer uno o más de los siguientes síntomas: enrojecimiento cutáneo, hinchazón del área tratada, descenso de la presión arterial, dificultad para respirar, inflamación de la lengua o la garganta, pulso débil y rápido, náuseas, vómitos, diarrea, mareo, desmayo, fiebre),
- coágulo de sangre en una vena (pueden aparecer uno o más de los siguientes síntomas: hinchazón en la pierna, dolor, calor en la pierna).

Otros efectos adversos

Los efectos adversos pueden aparecer con las frecuencias siguientes:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- acumulación de líquido en la rodilla
- dolor en la rodilla
- hinchazón de la rodilla
- acumulación de exceso de líquido en la médula ósea
- dolor

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- aumento del tamaño de las células del cartílago, ablandamiento del cartílago. ***Puede notar síntomas como, por ejemplo, hinchazón o dolor de los tejidos alrededor de la rodilla.***
- chasquidos en la rodilla
- bloqueo articular de la rodilla
- dificultad para caminar
- masa de tejido suelto que puede ocurrir en la rodilla, fragmento de cartílago o hueso que flota libremente en el espacio articular de la rodilla. ***Puede notar síntomas como, por ejemplo, hinchazón intensa indolora de la rodilla tratada, dolor súbito o problemas para mover la rodilla tratada.***
- las células cartilaginosas que constituyen Spherox no sobreviven ni crecen
- cualquier lesión del cartílago de la rodilla
- alteración de los ligamentos
- inflamación de tendones
- debilidad muscular
- dolor en la parte frontal de la rodilla o la rótula
- edema de la pierna tratada causado por la obstrucción del flujo del líquido de los tejidos a través de los vasos linfáticos
- dolor en el tejido cicatricial
- obstrucción de un vaso sanguíneo en el pulmón
- inflamación de la capa interna de la cápsula articular

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- trastorno de la formación de hueso, muerte de tejido óseo, formación de hueso fuera del esqueleto. ***Puede notar síntomas como, por ejemplo, hinchazón o dolor de los tejidos alrededor de la rodilla.***
- infección en el lugar de implantación
- inflamación de la articulación de la rodilla causada por bacterias u hongos
- desprendimiento parcial o completo del tejido situado debajo del hueso y el cartílago circundante
- inflamación de la médula ósea causada por bacterias u hongos
- inflamación de la piel y/o las partes blandas causada por bacterias u hongos
- dolor debajo de la rótula debido a inflamación de las partes blandas
- inflamación de las venas combinada con la formación de un coágulo de sangre situado cerca de la superficie de la piel (síntomas: p. ej., enrojecimiento y/o calor a lo largo de la vena, dolor a la palpación, dolor)
- complicación de la cicatrización en la zona tratada
- reapertura de una herida cerrada
- hematoma

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- molestias

Frecuencia no conocida (no puede estimarse):

- formación excesiva de tejido cicatricial dentro de la articulación de la rodilla y/o en las partes blandas circundantes
- infección de los pulmones

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o fisioterapeuta, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Spherox

Este producto será cuidadosamente conservado por el personal médico del hospital en el que se le administre el medicamento, y las instrucciones de conservación para el personal médico son las siguientes:

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD.

Conservar y transportar refrigerado (entre 1 °C y 10 °C).

No congelar. No irradiar.

No abrir el embalaje externo antes de su empleo para evitar la contaminación microbiana.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Spherox

- El principio activo de Spherox son esferoides que consisten en células y material de cartílago procedentes de su propio cuerpo.
Spherox contiene 10-70 esferoides por cm² de la lesión condral.
- El otro componente es cloruro de sodio utilizado como solución para el transporte.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión para implantación.

Spherox contiene lo que se conoce como esferoides, que consisten en células vivas de cartílago con una parte no celular, y se utiliza para la reparación de lesiones condrales. Los esferoides parecen perlas de pequeño tamaño de color blanco o amarillento. Se transportan en una solución límpida e incolora. Spherox es suministrado al médico en un recipiente listo para su aplicación. El recipiente puede ser una jeringa o un sistema de aplicación especial llamado co.fix, que es un catéter (tubo estrecho) con un vástago de 150 mm de longitud.

El aplicador co.fix 150 va introducido en un tubo estéril y éste, a su vez, introducido en una bolsa adicional.

La jeringa precargada va introducida en un tubo estéril y éste, a su vez, introducido en una bolsa adicional.

Titular de la autorización de comercialización

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig, Alemania
Tel.: +49 341 99190 200
Fax: +49 341 99190 309
Correo electrónico: info@codon.de

Responsable de la fabricación

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.