

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spherox 10-70 sferoidi/cm² sospensione per impianto

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice per impianto sospesi in soluzione isotonica di cloruro di sodio.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Gli sferoidi sono aggregati sferici di condrociti umani autologhi espansi *ex vivo* e di matrice extracellulare auto-sintetizzata.

Ciascuna siringa preriempita o ciascun applicatore contiene un numero specifico di sferoidi in base alla dimensione del difetto (10-70 sferoidi/cm²) da trattare.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per impianto.

Sferoidi bianco-giallastri di condrociti autologhi associati a matrice in una soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, Società Internazionale per la Rigenerazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni [International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS]) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm² negli adulti e negli adolescenti con chiusura della placca di accrescimento epifisaria nell'articolazione interessata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Spherox è solo per uso autologo. Deve essere somministrato da uno specialista in chirurgia ortopedica e in una struttura sanitaria.

Posologia

10-70 sferoidi vengono applicati per centimetro quadrato di difetto.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Spherox in pazienti di età superiore a 50 anni non sono state verificate. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Spherox nei bambini e negli adolescenti con placca di accrescimento epifisaria nell'articolazione interessata ancora aperta non sono state verificate. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso intra-articolare.

Spherox è somministrato ai pazienti tramite impianto intra-articolare.

Il trattamento con Spherox consiste in una procedura di due fasi.

Nella prima fase, deve essere effettuata una biopsia durante una procedura chirurgica (preferibilmente artroscopia o mini-artrotomia). Durante l'artroscopia o l'artrotomia, il difetto e la dimensione del difetto della cartilagine devono essere determinati nel modo più accurato possibile. Dopo la biopsia, le cellule cartilaginee saranno coltivate presso il sito di produzione fino a formare gli sferoidi che costituiscono Spherox. Il processo richiede circa 6-8 settimane.

Nella seconda fase, l'impianto deve essere effettuato durante una procedura chirurgica (preferibilmente artroscopia o mini-artrotomia). È necessario uno sbrigliamento della zona del difetto. La placca subcondrale non deve essere danneggiata. Gli sferoidi sono forniti in una siringa preriempita o in un applicatore (lunghezza dello stelo 150 mm (co.fix 150)). Gli sferoidi devono essere applicati uniformemente sulla superficie del difetto e, se necessario, distribuiti su tutta la zona del difetto mediante strumenti chirurgici. Gli sferoidi auto-aderiscono alla superficie del difetto nell'arco di 20 minuti. Successivamente, la ferita chirurgica può essere chiusa senza alcun ulteriore rivestimento della zona trattata (es. lembo periostale; matrice) o senza alcuna fissazione di sferoidi attraverso colla di fibrina. Il trattamento di dimensioni di difetti fino a 10 cm² è indicato per difetti singoli e anche per difetti adiacenti (zona combinata).

I pazienti trattati con Spherox devono sottoporsi a un programma riabilitativo specifico (vedere paragrafo 4.4). Tale programma può durare fino a un anno in base alla raccomandazione del medico.

Per informazioni sulla preparazione e la manipolazione di Spherox, fare riferimento al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Pazienti con chiusura incompleta della placca di accrescimento epifisaria nell'articolazione interessata.
- Osteoartrite primaria (generalizzata).
- Osteoartrite di stadio avanzato dell'articolazione interessata (superiore a grado II secondo Kellgren e Lawrence).
- Infezione da virus dell'epatite B (HBV), da virus dell'epatite C (HCV) o da HIV I/II.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni a partire dalla data di scadenza del medicinale.

Uso autologo

Spherox è destinato unicamente all'uso medicinale autologo e non deve in nessuna circostanza essere somministrato ad alcun altro paziente ad eccezione del donatore. Spherox non deve essere somministrato se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e sui documenti di trasporto non coincidono con l'identità del paziente. Prima della somministrazione, occorre anche verificare il numero di ordine (numero di lotto) riportato sul confezionamento primario.

Generale

Spherox non deve essere utilizzato se il confezionamento primario o secondario è danneggiato e quindi non sterile.

L'applicazione di Spherox in pazienti con difetti della cartilagine al di fuori dell'articolazione del ginocchio, non è raccomandata. La sicurezza e l'efficacia di Spherox in pazienti con difetti della cartilagine al di fuori del condilo femorale e della rotula del ginocchio, non sono state verificate. Non ci sono dati disponibili.

Precauzioni d'impiego

Il trattamento di pazienti con infiammazioni locali o infezioni ossee o articolari acute, nonché recenti, deve essere temporaneamente posticipato finché non venga documentata la guarigione dall'infezione.

Negli studi registrativi di Spherox, pazienti con segni di malattie infiammatorie croniche sono stati esclusi.

Problemi articolari concomitanti come osteoartrite precoce, difetti dell'osso subcondrale, instabilità dell'articolazione, lesioni di legamenti o del menisco, anormale distribuzione del peso sull'articolazione, malallineamento varo o valgo, malallineamento o instabilità rotulea e malattie metaboliche, infiammatorie, immunologiche o neoplastiche dell'articolazione interessata sono potenziali fattori complicanti. L'edema osseo non trattato in corrispondenza del difetto della cartilagine da trattare può compromettere la riuscita della procedura. Se possibile, problemi articolari concomitanti devono essere corretti prima o, al più tardi, al momento dell'impianto di Spherox.

Al fine di decidere il trattamento di difetti prospicienti ("lesioni a specchio", o *kissing lesions*, più grandi rispetto al grado II ICRS) è necessario prendere in considerazione il grado di sovrapposizione e la localizzazione dei difetti nell'articolazione.

L'emartrosi postoperatoria si manifesta principalmente in pazienti con una predisposizione all'emorragia o scarso controllo dell'emorragia chirurgica. Le funzioni emostatiche del paziente devono essere sottoposte a screening prima dell'intervento chirurgico. Deve essere somministrata tromboprofilassi in accordo con le linee guida locali.

L'applicazione di Spherox in pazienti obesi non è raccomandata.

Riabilitazione

Dopo l'impianto, il paziente deve seguire un adeguato programma di riabilitazione. L'attività fisica deve essere ripresa secondo le raccomandazioni del medico. Un'attività troppo prematura e vigorosa può compromettere l'innesto e la durata del beneficio clinico derivante da Spherox.

Dopo l'impianto è richiesto il rispetto di un adeguato programma di riabilitazione (in particolare per i pazienti affetti da disturbi mentali o da dipendenza).

Casi in cui Spherox non può essere fornito

Nel caso in cui la produzione di sferoidi sia fallita o i requisiti di rilascio non siano rispettati, ad es. a causa della qualità insufficiente della biopsia, il medicinale non può essere consegnato. Il medico sarà immediatamente informato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Antibiotici o disinfettanti applicati localmente possono avere una potenziale tossicità sulla cartilagine articolare, pertanto non è raccomandato che Spherox venga direttamente a contatto con queste sostanze.

Negli studi registrativi di Spherox, pazienti sottoposti a trattamento con corticosteroidi sono stati esclusi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici di esposizione in gravidanza relativi a condrociti autologhi o sferoidi derivanti da condrociti autologhi.

Poiché Spherox è utilizzato per la riparazione di difetti della cartilagine dell'articolazione ed è pertanto impiantato durante una procedura chirurgica, l'uso nelle donne in gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

Poiché Spherox è utilizzato per la riparazione di difetti della cartilagine dell'articolazione ed è, pertanto, impiantato durante una procedura chirurgica, l'uso nelle donne in allattamento non è raccomandato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli eventuali effetti di Spherox sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La procedura chirurgica (ossia la biopsia o l'impianto di Spherox) ha un impatto rilevante sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Anche durante il periodo di riabilitazione la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere limitata a causa della mobilità ridotta. Pertanto, i pazienti devono consultare il medico curante e seguire rigorosamente i suoi consigli.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sono disponibili informazioni su reazioni avverse derivanti da sperimentazioni cliniche, da uno studio non interventistico negli adolescenti, nonché dall'esperienza post-marketing. Durante il trattamento con Spherox, possono manifestarsi reazioni avverse associate alla procedura chirurgica (impianto) o associate a Spherox.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 di seguito sono riportate le reazioni avverse associate a Spherox in base alla classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Effetti indesiderati associati a Spherox

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Raro	Cellulite Osteomielite
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Edema del midollo osseo Versamento articolare Artralgia Tumefazione articolare
	Non comune	Condromalacia Rumore articolare Blocco articolare Cisti sinoviale Condropatia Sinovite Corpo libero nell'articolazione
	Raro	Osteocondrosi Osteonecrosi Formazione di osteofiti Artrite infettiva
	Non nota	Artrofibrosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore
	Non comune	Alterazione dell'andatura
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Ipertrofia Perdita di innesto
	Raro	Delaminazione di innesto Infezione della sede di impianto Infiammazione del cuscinetto adiposo infrapatellare

Descrizione di reazioni avverse selezionate*Delaminazione di innesto*

La delaminazione di innesto rappresenta il parziale o totale distacco del tessuto formato dall'osso subcondrale e dalla cartilagine circostante. Una totale delaminazione di innesto è una complicazione grave che può essere accompagnata da dolore. I fattori di rischio consistono soprattutto nell'assenza di trattamento di malattie concomitanti, come ad esempio instabilità articolare o mancato rispetto del protocollo di riabilitazione.

Ipertrofia

Un'ipertrofia sintomatica della sede di impianto può verificarsi durante il trattamento con Spherox con conseguente dolore.

Reazioni avverse associate alla procedura chirurgica:

Le seguenti reazioni avverse ritenute associate alla procedura chirurgica sono state segnalate durante le sperimentazioni cliniche e/o da fonti spontanee:

- SOC Infezioni e infestazioni: polmonite (non nota)
- SOC Patologie vascolari: linfedema (non comune), tromboflebite (raro), trombosi venosa profonda (non comune), ematoma (raro)
- SOC Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: embolia polmonare (non comune)

- SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: dolore di cicatrice (non comune)
- SOC Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: versamento articolare (comune), artralgia (comune), tumefazione articolare (comune), tendinite (non comune), debolezza muscolare (non comune), sindrome dolorosa femororotulea (non comune), osteonecrosi (raro), sinovite (non comune), corpo libero nell'articolazione (non comune)
- SOC Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: dolore (comune), alterazione dell'andatura (non comune), fastidio (molto raro)
- SOC Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura: distorsione di legamento (non comune), complicazione legata alla sutura (raro), deiscenza di ferita (raro)

Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse associate al prodotto o alla procedura chirurgica sono state non gravi.

Popolazione pediatrica

In generale, le reazioni avverse nei pazienti pediatrici sono state simili per frequenza e tipo a quelle osservate nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Nei casi in cui la dose raccomandata sia stata significativamente superata (fino a 170 sferoidi/cm² in una sperimentazione avviata su iniziativa di uno sperimentatore con un periodo di follow-up di 12 mesi), non sono stati osservati effetti negativi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per disturbi del sistema muscoloscheletrico, codice ATC: M09AX02

Meccanismo d'azione

L'impianto di condrociti autologhi (*Autologous Chondrocyte Implantation*, ACI) si basa sull'estrazione dei condrociti del paziente isolati da cartilagine sana, sulla loro coltura *in vitro* e sul successivo impianto nel difetto della cartilagine. Spherox è coltivato e impiantato sotto forma di sferoidi tridimensionali.

Efficacia clinica

Dal 2004, Spherox è stato disponibile per uso nominale per un determinato paziente per il trattamento di difetti della cartilagine classificati di grado 3 o 4 secondo Outerbridge o di grado III o IV secondo ICRS (Outerbridge 1961, ICRS *Cartilage Injury Evaluation Package* 2000). Principalmente, sono stati trattati pazienti con difetti della cartilagine del ginocchio.

Spherox è stato esaminato in uno studio clinico prospettico, randomizzato, non controllato, in aperto e multicentrico di fase II che ha coinvolto 75 pazienti con difetti focali della cartilagine (grado III o IV ICRS) del ginocchio con una dimensione di 4-10 cm². Venticinque pazienti sono stati trattati con 10-30 sferoidi/cm² di difetto, 25 con 40-70 sferoidi/cm² di difetto e 25 con 3-7 sferoidi/cm² di difetto.

La popolazione *intention-to-treat* (ITT) era costituita da 73 pazienti. L'età media dei pazienti era di 34 anni (fascia di età 19-48 anni) con un indice di massa corporea (IMC) medio di 25,2. In tutti e tre i gruppi di dosaggio è stato possibile osservare un significativo miglioramento ($\alpha < 0,05$) del KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) dopo 12, 24, 36, 48 e 60 mesi rispetto a prima del trattamento. Per "tutti i gruppi di dosaggio" il KOOS globale medio è aumentato da $57,0 \pm 15,2$ a $73,4 \pm 17,3$ su una scala da 0 (peggiore) a 100 (migliore) nel primo anno in seguito al trattamento e ha continuato ad aumentare leggermente, raggiungendo $74,6 \pm 17,6$ dopo 18 mesi, $73,8 \pm 18,4$ dopo due anni, $77,0 \pm 17,8$ dopo tre anni, $77,1 \pm 18,6$ dopo quattro anni e $76,9 \pm 19,3$ al follow-up finale dopo cinque anni. I cambiamenti all'interno di ciascun gruppo di dosaggio sono stati di entità simile e le tre analisi tra gruppo (a coppie) non hanno rivelato differenze statisticamente significative tra i gruppi. Inoltre, ulteriori punteggi dei pazienti, ad es. l'*International Knee Documentation Committee* (IKDC; valutazione soggettiva del ginocchio) e il punteggio Lysholm hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto al valore prima del trattamento dopo 12, 24, 36, 48 e 60 mesi. I risultati della risonanza magnetica (MRI) secondo il sistema di punteggio del *Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue* (MOCART) (0 = risultato peggiore; 100 = risultato migliore) hanno mostrato un miglioramento nell'arco dei primi 60 mesi da 59,8 alla Visita 2 (3 mesi dopo il trattamento) fino a 75,0 punti nel gruppo di pazienti trattato con 3-7 sferoidi/cm² di difetto, da 64,5 alla Visita 2 fino a 76,4 punti nel gruppo di dosaggio di 10-30 sferoidi/cm² di difetto e da 64,7 alla Visita 2 fino a 73,6 punti nel gruppo di dosaggio di 40-70 sferoidi/cm² di difetto.

Inoltre, è stato condotto uno studio clinico multicentrico, prospettico, randomizzato e controllato di fase III. L'obiettivo dello studio era quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di difetti della cartilagine (da 1 a meno di 4 cm²) al condilo femorale dell'articolazione del ginocchio con Spherox con il trattamento con microfrattura in un periodo di 5 anni. I dati registrativi di efficacia erano basati su un'analisi ad interim condotta 12 mesi dopo il trattamento. Ulteriori valutazioni statistiche sono state eseguite 24, 36, 48 e 60 mesi dopo il trattamento.

I gruppi di trattamento erano bilanciati rispetto a dimensione, caratteristiche demografiche e contesto patologico di base. La popolazione in esame era composta da 102 pazienti (41 donne, 61 uomini) con età media di 37 anni (fascia di età 18-49 anni) con un indice di massa corporea (IMC) medio di 25,8. Le dimensioni del difetto erano comprese tra 0,5 e 4 cm². I gradi ICRS erano principalmente IV A, seguiti da IIIB e IIIA (56, 22 e 10 pazienti, rispettivamente). Nessuno dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a trattamento con microfrattura per la propria lesione meno di un anno prima dello screening.

La valutazione del "KOOS globale" per la popolazione ITT ha mostrato che entrambi i trattamenti hanno prodotto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale (giorno precedente l'artroscopia). Per i pazienti trattati con Spherox, il KOOS globale medio (scala di 0-100 \pm DS) è aumentato da $56,6 \pm 15,4$ al basale a $81,5 \pm 17,3$ 24 mesi dopo il trattamento. Per i pazienti trattati mediante microfrattura, il KOOS globale medio è aumentato da $51,7 \pm 16,5$ a $72,6 \pm 19,5$ dopo 24 mesi ($p < 0,0001$ in entrambi i gruppi di trattamento). Per quanto riguarda l'analisi tra gruppo, il trattamento con Spherox ha superato il test di non-inferiorità rispetto a quello con microfrattura (Δ di 6,1 con limite inferiore del CI uguale a -0,4 alla valutazione a 24 mesi).

I risultati osservati ai time point successivi erano coerenti con queste osservazioni. Al follow-up a 60 mesi, il KOOS globale era pari a $84,5 \pm 16,1$ dopo il trattamento con Spherox rispetto a $75,4 \pm 19,6$ dopo microfrattura.

I punteggi totali MOCART 3, 12, 18, 24, fino a 60 mesi dopo il trattamento non differivano in modo significativo tra i due gruppi di trattamento.

I subpunteggi IKDC e anche i risultati derivanti dal IKDC *Current Health Assessment Form* e il punteggio Lysholm modificato hanno anche rivelato miglioramenti globali rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento con risultati leggermente migliori da un punto di vista numerico nel gruppo Spherox, ma privi di significatività statistica.

Popolazione pediatrica

Spherox è stato analizzato nel corso di uno studio di sorveglianza non interventistico in aperto e multicentrico che ha coinvolto 60 pazienti adolescenti con chiusura della placca di accrescimento epifisaria, di età compresa tra 15 e <18 anni con difetti focali della cartilagine (grado III o IV ICRS)

del ginocchio con una dimensione di 0,75-12,00 cm². L'età media dei pazienti era pari a 16,5 anni (fascia di età 15-17 anni), con un indice di massa corporea (IMC) medio di 23,9. Il tempo medio di follow-up (DS), definito come l'intervallo intercorso tra la data dell'impianto e la data della visita di follow-up documentata dal medico era pari a 48,4 (19,5) mesi. Il punteggio KOOS globale medio (DS) nella popolazione pediatrica al follow-up era pari a 75,5 (18,2). I risultati della MRI secondo il sistema di punteggio MOCART (0 = risultato peggiore; 100 = risultato migliore) al follow-up erano in media (DS) pari a 74,9 (18,5) ed erano compresi tra un minimo di 30 e un massimo di 100.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Data la natura e l'uso clinico previsto di Spherox, studi convenzionali sulla farmacocinetica, l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione non sono applicabili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sferoidi prodotti *ex vivo* sono stati impiantati nei topi (impianto sottocutaneo di espianti cartilaginei con sferoidi umani) o nei mini-pig (sferoidi autologhi impiantati in difetti della cartilagine). Non sono stati osservati segni di infiammazione, sinovite, infezioni, rigetto, ipertrofia o immunotossicità, tumorigenicità o biodistribuzione.

Un esame condotto in BPL riguardante la biodistribuzione e la tumorigenicità nei topi NSG non ha mostrato segni di biodistribuzione e/o migrazione dagli sferoidi umani impiantati. Non è stato osservato alcun sospetto di potenziale tumorigenesi o aumento di prevalenza di tumori dovuto agli sferoidi impiantati. Anche in uno studio condotto su pecore non è stata osservata alcuna biodistribuzione dopo l'iniezione di sferoidi nell'articolazione del ginocchio.

Questo suggerisce che non vi siano rischi riguardanti l'uso di sferoidi negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

72 ore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperature comprese tra 1 °C e 10 °C.

Non congelare.

Non irradiare.

Non aprire il confezionamento secondario prima dell'uso per prevenire una contaminazione microbica.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Gli sferoidi sono forniti in un applicatore o in una siringa preriempita come confezionamento primario.

L'applicatore (lunghezza dello stelo 150 mm (co.fix 150)) è imballato in un tubo sterile e ulteriormente racchiuso in un sacchetto. Un tubo può contenere un massimo di due co.fix 150. Il catetere dell'applicatore è fatto di poliuretano termoplastico, da un lato il tappo a tenuta in

acrilonitrile-butadiene-stirene e dall'altro lato un tappo di silicone. L'applicatore viene consegnato insieme a un dispositivo di applicazione (siringa sterile per iniezione).

La siringa preriempita è composta da una chiusura luer, un anello di tenuta e un cappuccio di protezione. È contenuta in un tubo sterile con un cappuccio a vite e ulteriormente racchiusa in un sacchetto. Tutti i componenti della siringa preriempita sono di polipropilene, l'anello di tenuta di isoprene. L'olio di silicone serve come lubrificante. La siringa preriempita viene consegnata insieme a un dispositivo di applicazione (cannula permanente o filtro a stelo).

Confezioni

Il numero di unità di confezionamenti primari consegnati dipende dal tipo di unità di confezionamento primario e dal numero di sferoidi necessari per la dimensione specifica del difetto (10-70 sferoidi/cm²).

Un applicatore ha una capacità massima di 60 sferoidi in un volume fino a 200 microlitri di soluzione isotonica di cloruro di sodio.

Una siringa preriempita ha una capacità massima di 100 sferoidi in un volume fino a 1000 microlitri di soluzione isotonica di cloruro di sodio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:

Se il confezionamento primario o secondario è danneggiato e quindi non sterile, Spherox non deve essere applicato.

Gli sferoidi rimanenti non devono essere conservati per applicazioni successive.

Il medicinale non utilizzato e tutto il materiale venuto a contatto con Spherox (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Lipsia
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 luglio 2017
Data del rinnovo più recente: 29 aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
GERMANIA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
GERMANIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del

ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio e dell'uso di Spherox in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma di formazione e del programma di distribuzione controllata, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il programma educativo ha lo scopo di istruire medici chirurghi e ad altri operatori sanitari (OS) in merito ad adeguate misure di approvvigionamento, conservazione e manipolazione di campioni di tessuto e sangue e al corretto impiego di Spherox.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicurerà che in ogni Stato membro in cui Spherox è commercializzato, tutti i medici chirurghi e gli altri operatori sanitari che per i quali è previsto l'uso di Spherox abbiano accesso ai materiali educazionali, inclusi:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Spherox;
 - materiale educativo per medici chirurghi e altri operatori sanitari;
 - lista di controllo per il medico prescrittore.
- **Il materiale educativo per medici chirurghi e altri operatori sanitari (OS)** deve contenere i seguenti elementi fondamentali:
 - informazioni su Spherox, compresa l'indicazione approvata in conformità all'RCP;
 - descrizione dettagliata della procedura biotica e del prelievo di sangue, inclusa la necessità di effettuare test per l'epatite B, l'epatite C, HIV e sifilide;
 - descrizione dettagliata dell'applicazione di Spherox;
 - preparazione del paziente per la procedura e successivo monitoraggio, incluse raccomandazioni relative al programma riabilitativo post-biopsia e impianto;
 - istruzioni per la gestione di reazioni o eventi avversi che potrebbero verificarsi durante/dopo la biopsia e/o l'impianto;
 - necessità di confermare ufficialmente che la formazione è stata eseguita prima della (prima) procedura biotica;
 - importanza di completare la lista di controllo per il medico prescrittore.
- **La lista di controllo per il medico prescrittore** deve contenere i seguenti elementi fondamentali:
 - conferma che il paziente che riceve il medicinale sia il paziente giusto che riceve il medicinale corretto in conformità all'indicazione approvata riportata nell'RCP;
 - istruzioni sull'eleggibilità del paziente, inclusa la necessità di screening e test per l'epatite C, l'epatite B, HIV e sifilide;
 - conferma della sede appropriata di impianto;

- riferimento specifico al fatto che il paziente è stato informato e comprende i benefici e i rischi del medicinale e delle procedure associate;
- istruzioni per la gestione di reazioni o eventi avversi che potrebbero verificarsi durante/dopo la biopsia e/o l'impianto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura che, in ogni Stato Membro in cui Spherox è commercializzato, esista un sistema volto a controllare l'accesso al prodotto oltre al livello di controllo garantito da misure per la minimizzazione dei rischi di routine. Devono essere soddisfatti i seguenti requisiti prima che il prodotto venga prescritto e dispensato:

- controllo specifico del paziente per assicurare la conformità ai criteri clinici rigidamente definiti;
- il paziente deve documentare di avere ricevuto e compreso le informazioni sul prodotto;
- il prodotto sarà disponibile solo a medici chirurghi qualificati e specializzati, istruiti in merito alla procedura ACI di Spherox, e il suo impiego è quindi limitato a strutture sanitarie adeguatamente specializzate;
- misure per assicurare la tracciabilità del prodotto e garantire l'identificazione del paziente e del prodotto in ogni momento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Sacchetto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spherox 10-70 sferoidi/cm² sospensione per impianto
sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Questo medicinale contiene un numero specifico di sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice in base alla dimensione del difetto (10-70 sferoidi/cm²).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: cloruro di sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione per impianto.

In caso di sistema di applicazione co.fix 150 mm come confezionamento primario:

{ 1 o 2 } sistema{i} di applicazione co.fix 150 mm contenente{i} {numero di sferoidi} sferoidi in un tubo sterile

In caso di siringa come confezionamento primario:

1 siringa contenente {numero di sferoidi} sferoidi in un tubo sterile

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intra-articolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {GG mese AAAA} alle {orario} CET

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura compresa tra 1 °C e 10 °C, non congelare, non irradiare, non aprire il confezionamento secondario prima dell'uso per prevenire una contaminazione microbica.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule umane. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sullo smaltimento dei rifiuti derivati da materiali di derivazione umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

In caso di sistema di applicazione co.fix 150 mm come confezionamento primario:

EU/1/17/1181/001

In caso di siringa come confezionamento primario:

EU/1/17/1181/002

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Nome pz, ID pz: {Nome del paziente}, {ID del paziente}
Lotto {Numero del lotto}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**Tubo per sistema di applicazione co.fix 150 mm o siringa****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**Spherox 10–70 sferoidi/cm² sospensione per impianto**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso intra-articolare

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {GG mese AAAA} alle {orario} CET

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

{ID del paziente (incluso il numero del lotto)}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ*In caso di sistema di applicazione co.fix 150 mm come confezionamento primario:*
{ 1 o 2 } sistema{i} di applicazione co.fix 150 mm in un tubo sterile*In caso di siringa come confezionamento primario:*
1 siringa in un tubo sterile**6. ALTRO**

Solo per uso autologo.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Sistema di applicazione co.fix 150 mm o siringa

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Sistema di applicazione co.fix 150 mm:

Spherox 10–70 sferoidi/cm² sospensione per impianto

Siringa:

Spherox 10–70 sferoidi/cm² sospensione per impianto

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intra-articolare

3. DATA DI SCADENZA

Sistema di applicazione co.fix 150 mm:

SCAD. {GG mese AAAA} alle {orario} CET

Siringa:

SCAD. {GG mese AAAA} alle {orario} CET

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

{Numero del lotto}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

{Quantità di sferoidi} sf

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Spherox 10-70 sferoidi/cm² sospensione per impianto sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al fisioterapista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Spherox e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Spherox
3. Come usare Spherox
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spherox
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Spherox e a cosa serve

Spherox è un medicinale utilizzato nella **riparazione dei danni alla cartilagine del ginocchio** negli adulti e negli adolescenti nei quali le ossa nell'articolazione hanno completato la crescita. La cartilagine è uno strato duro e liscio posto all'interno delle articolazioni, sulla superficie delle ossa. La cartilagine protegge le ossa e consente alle articolazioni di funzionare correttamente. Spherox è utilizzato negli adulti o negli adolescenti nei quali le ossa hanno completato la crescita quando la cartilagine dell'articolazione del ginocchio è danneggiata, per esempio a causa di un trauma acuto, come una caduta, o a causa di un'usura prolungata dovuta a un carico scorretto sull'articolazione. Spherox è utilizzato per il trattamento di difetti di dimensioni fino a 10 cm².

Spherox è composto dai cosiddetti sferoidi. Uno sferoide assomiglia a una minuscola perla fatta di cellule cartilaginee e materiale cartilagineo derivanti dal suo organismo. Per generare gli sferoidi, un piccolo campione di cartilagine viene prelevato da una delle sue articolazioni durante un piccolo intervento e successivamente viene coltivato in laboratorio per realizzare il medicinale. Gli sferoidi vengono impiantati chirurgicamente nella zona cartilaginea danneggiata e attaccati alla parte danneggiata. Si prevede, quindi, che nel corso del tempo riparino il danno mediante cartilagine sana e funzionale.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Spherox

Non usi Spherox se

- le ossa nell'articolazione del ginocchio non hanno completato la crescita
- ha un'infezione di stadio avanzato alle articolazioni e alle ossa con danno all'articolazione interessata (osteoartrite)
- è infetto da HIV (il virus che provoca l'AIDS), da virus dell'epatite B o da virus dell'epatite C

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Spherox, se ha qualsiasi altro problema alle articolazioni o peso eccessivo, poiché ciò può ridurre la riuscita della procedura.

Spherox deve essere preferibilmente impiantato in un'articolazione per il resto sana. Altri problemi articolari devono essere corretti prima o al momento dell'impianto di Spherox.

Dopo il trattamento, può verificarsi un sanguinamento nell'articolazione del ginocchio ed eventualmente nella zona circostante, soprattutto se lei ha un'aumentata tendenza al sanguinamento o se non è stato possibile bloccare completamente l'emorragia durante il trattamento. Il medico verificherà preventivamente il rischio che possa sviluppare un sanguinamento dopo il trattamento. In tal caso, riceverà un medicinale per ridurre il rischio di sanguinamento dopo il trattamento.

Programma di riabilitazione

Dopo l'impianto, segua rigorosamente il programma di riabilitazione. Riprenda **l'attività fisica esclusivamente su istruzione** del medico. La ripresa prematura di un'attività vigorosa può ridurre il beneficio e la durata di Spherox.

Altri casi in cui Spherox non può essere fornito

Può accadere che non possa essere trattato con Spherox, sebbene il campione cartilagineo sia stato già prelevato. Questo può verificarsi perché il campione prelevato non è di qualità sufficiente per la realizzazione del prodotto. È possibile che il medico debba scegliere un trattamento alternativo per lei.

Bambini e adolescenti

Spherox **non deve essere utilizzato** in bambini e adolescenti nei quali le ossa nell'articolazione del ginocchio non hanno completato la crescita.

Altri medicinali e Spherox

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Spherox **non è raccomandato** in donne in gravidanza o allattamento, poiché viene applicato durante un intervento chirurgico. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La procedura chirurgica per l'impianto di questo medicinale ha un impatto rilevante sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Durante il periodo di riabilitazione, la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari possono essere limitati. Segua rigorosamente i consigli del medico o del fisioterapista.

3. Come usare Spherox

Spherox può essere impiantato esclusivamente da un medico specialista in una struttura sanitaria e deve essere utilizzato solo sul paziente per il quale è stato preparato.

Il trattamento con Spherox prevede una procedura in due fasi:

Visita 1:

Valutazione del danno alla cartilagine, prelievo del campione e del sangue

Alla prima visita, il medico esaminerà il danno alla cartilagine del suo ginocchio nel corso di un intervento chirurgico esplorativo. Questo è generalmente eseguito sotto forma di laparoscopia mediante incisioni piccolissime (tagli), con un apposito strumento per guardare all'interno del ginocchio (artroscopia).

Se Spherox è adatto a lei, il medico preleverà un piccolo **campione di cartilagine dalla sua articolazione**. Molto probabilmente, si tratterà dell'articolazione del ginocchio che deve essere trattata. Le sue cellule cartilaginee vengono estratte da tale campione in laboratorio e vengono quindi coltivate per produrre gli sferoidi che costituiscono Spherox. Il processo richiede circa 6-8 settimane.

Visita 2:

Impianto di Spherox

Spherox viene impiantato nella zona danneggiata della cartilagine nel ginocchio nel corso di un secondo intervento. Anche questo può essere eseguito mediante laparoscopia.

Riabilitazione

Al fine di consentire all'articolazione del ginocchio di recuperare bene, dovrà seguire un programma di riabilitazione specifico. Questo può durare fino a un anno. Il medico o il fisioterapista la informeranno a riguardo.

Molto importante: segua attentamente le raccomandazioni del medico e del fisioterapista. Il rischio di fallimento del trattamento può aumentare se non **segue il suo programma di riabilitazione**.

Presti molta attenzione ai piegamenti e al carico di peso sull'articolazione trattata. Durante il periodo di riabilitazione, la quantità di peso che può caricare sull'articolazione aumenterà gradualmente. In quanto tempo questo accadrà dipende, per esempio, dal suo peso corporeo e dall'entità del danno alla cartilagine. A seconda delle condizioni dell'articolazione del ginocchio trattata, potrà essere necessario portare un tutore.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento con Spherox, si rivolga al medico o al fisioterapista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati che compaiono in seguito all'impianto di Spherox sono principalmente connessi all'intervento chirurgico. Nella maggior parte dei casi, gli effetti indesiderati registrati, causati dal medicinale o dall'intervento chirurgico, sono stati non gravi.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, contatti immediatamente un medico:

- ipersensibilità (allergia) (possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: arrossamento della pelle, gonfiore nella zona trattata, pressione del sangue bassa, difficoltà respiratorie, lingua o gola gonfie, polso debole e rapido, malessere, vomito, diarrea, capogiro, svenimento, febbre)
- coaguli di sangue in una vena (possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore alla gamba, dolore, aumento di calore nella gamba)

Altri effetti indesiderati

Possono verificarsi effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

Comune: possono interessare fino a una 1 persona su 10

- accumulo di liquido nel ginocchio
- dolore al ginocchio
- gonfiore del ginocchio
- accumulo di liquido in eccesso nel midollo osseo
- dolore

Non comune: possono interessare fino a 1 persona su 100

- aumento di dimensioni delle cellule che compongono la cartilagine, rammollimento della cartilagine. ***Può avvertire sintomi come gonfiore o dolore ai tessuti intorno al ginocchio.***
- scricchiolii nel ginocchio
- blocco del ginocchio
- compromissione dell'andatura
- nodulo di tessuto nell'articolazione del ginocchio, frammento di cartilagine o di osso che fluttua liberamente nello spazio articolare del ginocchio. ***Può avvertire sintomi come gonfiore significativo ma senza dolore, dolore improvviso o problemi a muovere il ginocchio trattato.***
- mancata crescita e sopravvivenza delle cellule cartilaginee di Spherox
- danni alla cartilagine del ginocchio
- patologia dei legamenti
- infiammazione dei tendini
- debolezza muscolare
- dolore alla parte anteriore del ginocchio o alla rotula
- gonfiore della gamba trattata, dovuto a flusso ostruito di liquido tissutale attraverso i vasi linfatici
- dolore del tessuto cicatriziale
- blocco di un vaso sanguigno nel polmone
- infiammazione dello strato interno della capsula dell'articolazione

Raro: possono interessare fino a 1 persona su 1000

- disturbi della formazione ossea, morte di tessuto osseo, formazione di osso al di fuori dallo scheletro. ***Può avvertire sintomi come gonfiore o dolore ai tessuti intorno al ginocchio.***
- infezione in corrispondenza della sede dell'impianto
- infiammazione dell'articolazione del ginocchio causata da batteri o funghi
- parziale o totale distacco del tessuto al di sotto dell'osso e della cartilagine circostante
- infiammazione del midollo osseo causata da batteri o funghi
- infiammazione della pelle e/o del tessuto molle causata da batteri o funghi
- dolore al di sotto della rotula dovuto all'infiammazione dei tessuti molli
- infiammazione di vene associata alla formazione di coaguli di sangue in prossimità della superficie della pelle (sintomi: es. arrossamento e/o calore della pelle lungo la vena, dolorabilità, dolore)
- complicazione della guarigione nella zona trattata
- riapertura di una ferita già chiusa
- lividi

Molto raro: possono interessare fino a 1 persona su 10.000

- fastidio

Non nota: la frequenza non può essere definita

- eccessiva formazione di tessuto cicatriziale all'interno dell'articolazione del ginocchio e/o attorno ai tessuti molli
- infiammazione dei polmoni

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al fisioterapista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Spherox

Questo prodotto sarà accuratamente conservato presso l'ospedale in cui il medicinale le sarà somministrato dal personale medico, al quale sono destinate le seguenti istruzioni di conservazione:

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo SCAD.

Conservare e trasportare in frigorifero (1 °C – 10 °C)

Non congelare. Non irradiare.

Non aprire il confezionamento secondario prima dell'uso per prevenire una contaminazione microbica.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spherox

- Il principio attivo di Spherox è rappresentato da sferoidi costituiti da cellule cartilaginee e materiale cartilagineo derivanti dal suo organismo.
Spherox contiene 10-70 sferoidi per cm² di difetto della cartilagine.
- L'altro componente è il cloruro di sodio utilizzato come soluzione di trasporto.

Descrizione dell'aspetto di Spherox e contenuto della confezione

Sospensione per impianto.

Spherox contiene i cosiddetti sferoidi costituiti da cellule cartilaginee viventi con una parte non cellulare per la riparazione di difetti della cartilagine. Gli sferoidi assomigliano a piccole perle bianco-giallastre. Vengono trasportati in una soluzione limpida e incolore. Spherox viene consegnato al medico in un contenitore pronto per l'applicazione. Il contenitore può essere una siringa o un particolare sistema di applicazione chiamato co.fix, cioè un catetere (un tubicino) con uno stelo lungo 150 mm.

L'applicatore co.fix 150 è imballato in un tubo sterile e ulteriormente racchiuso in un sacchetto.

La siringa preriempita è imballata in un tubo sterile e ulteriormente racchiusa in un sacchetto.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.