

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spherox 10-70 sferoizi/cm² suspensie pentru implantare

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Sferoizi de condrocite umane autologe, aplicate într-o matrice, pentru suspensie pentru implantare, în soluție izotonă de clorură de sodiu.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Sferoizii sunt agregate sferice de condrocite umane autologe expandate *ex vivo*, cu matrice extracelulară autosintetizată.

Fiecare seringă pre-umplută sau aplicator conține un număr specific de sferoizi, în funcție de dimensiunea defectului (10-70 sferoizi/cm²) care urmează să fie tratat.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie pentru implantare.

Sferoizi de condrocite autologe, de culoare alb-gălbui, aplicate într-o matrice, într-o soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Repararea defectelor cartilaginoase de la nivelul condilului femural și patelei genunchiului (gradul III sau IV conform Societății Internaționale pentru Regenerare a Cartilagiilor și Conservare a Articulațiilor (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS]), simptomatice, la adulți, atunci când dimensiunea zonei afectate este de până la 10 cm², și la adolescenți al căror cartilaj de creștere epifizar de la nivelul articulației afectate este închis.

4.2 Doze și mod de administrare

Spherox este destinat numai pentru utilizare autologă. Trebuie administrat de către un medic chirurg ortoped specializat și într-o unitate medicală.

Doze

10-70 sferoizi sunt aplicați pe centimetru pătrat de defect.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Spherox la pacienți cu vârsta peste 50 de ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Spherox la copii și adolescenți al căror cartilaj de creștere epifizar de la nivelul articulației afectate este încă deschis nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare intraarticulară.

Spherox este administrat pacienților prin implantare intraarticulară.

Tratamentul cu Spherox este o procedură cu două etape.

Într-o primă etapă, trebuie efectuată o biopsie în timpul unei proceduri chirurgicale (de preferat o artroscopie sau miniartrotomie). Pe parcursul artroscopiei sau artrotomiei trebuie să se stabilească defectul și dimensiunea acestuia la nivelul cartilajului cu cât mai multă precizie. După biopsie, se va efectua o cultură cu celulele cartilaginoase la locul de fabricare până când acestea formează sferoizi care constituie Spherox. Procesul durează cu aproximație între 6 și 8 săptămâni.

Într-o a doua etapă, implantarea trebuie efectuată în timpul unei proceduri chirurgicale (de preferință artroscopie sau mini-artrotomie). Zona defectului trebuie debridată. Placa subcondrală nu trebuie afectată. Sferoizii sunt furnizați într-o seringă pre-umplută sau într-un aplicator (tijă cu o lungime de 150 mm (co.fix 150)). Sferoizii trebuie aplicați uniform pe patul defectului și, dacă este necesar, repartizate pe toată zona, cu ajutorul unor instrumente chirurgicale. Sferoizii se lipesc de patul defectului în 20 de minute. Ulterior, rana chirurgicală poate fi închisă fără nicio acoperire suplimentară a zonei tratate (de exemplu, cu o clapă periostală; matrice) sau fără nicio fixare a sferoizilor prin utilizarea adezivului de fibrină. Tratarea defectelor de până la 10 cm² este eligibilă atât în cazul defectelor singulare cât și a celor adiacente (zonă combinată).

Pacienții tratați cu Spherox trebuie să urmeze un program specific de recuperare (vezi pct. 4.4). Programul poate dura până la un an, în funcție de recomandarea medicului.

Pentru informații privind prepararea și manipularea Spherox, vă rugăm să citiți pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Pacienți al căror cartilaj de creștere epifizar de la nivelul articulației afectate nu este complet închis.
- Artroză primară (generalizată).
- Artroză severă a articulației afectate (depășind gradul II conform Kellgren și Lawrence).
- Infecție cu virusul hepatitei B (VHB), virusul hepatitei C (VHC) sau HIV I/II.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie să se aplice cerințele de trasabilitate ale medicamentelor pentru terapie celulară avansată. Pentru a asigura trasabilitatea denumirii medicamentului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani de la data de expirare a medicamentului.

Utilizare autologă

Spherox este destinat exclusiv utilizării medicinale autologe și în nicio situație nu trebuie administrat altui pacient decât donatorului. Spherox nu trebuie administrat dacă informațiile de pe etichetele medicamentului și documentele de transport nu corespund cu identitatea pacientului. De asemenea, numărul de comandă (numărul de lot) de pe ambalajul primar trebuie verificat înainte de administrare.

Generalități

Spherox nu trebuie utilizat dacă ambalajul primar sau secundar este deteriorat și, prin urmare, nesteril.

Nu se recomandă administrarea Spherox la pacienți cu defecte cartilaginoase în afara articulației genunchiului. Siguranța și eficacitatea Spherox la pacienții cu defecte de cartilaj în afara condilului femural și patelei genunchiului nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precauții pentru utilizare

Tratamentul pacienților care prezintă inflamații locale sau infecții acute și recente la nivelul osului sau articulațiilor trebuie amânat temporar, până când este documentată vindecarea.

În studiile pivot efectuate cu Spherox, au fost excluși pacienții care prezentau semne de boli inflamatorii cronice.

Afecțiunile concomitente ale articulațiilor, precum osteoartrita în fază incipientă, defectele osoase subcondrale, instabilitatea articulației, leziuni ale ligamentelor sau ale meniscului, distribuția anormală a greutateii la nivelul articulației, devierea în varus sau în valgus, devierea sau instabilitatea patelară și bolile metabolice, inflamatorii, imunologice sau neoplazice ale articulației afectate sunt potențiali factori generatori de complicații. Edemul osos netratat care corespunde defectului de cartilaj ce urmează să fie tratat poate influența în mod negativ succesul procedurii. Dacă este posibil, afecțiunile concomitente ale articulației trebuie corectate înainte sau cel mai târziu în momentul implantării Spherox.

Pentru o decizie cu privire la tratamentul defectelor de eroziune a cartilajului („kissing lesions” mai mari decât defectele de gradul II conform ICRS), trebuie luate în considerare gradul de suprapunere și localizarea defectelor la nivelul articulației.

Hemartroza post-operatorie apare, în principal, la pacienții cu predispoziție la hemoragii sau în cazul unui control chirurgical slab al hemoragiei. Funcțiile hemostatice ale pacientului trebuie evaluate înainte de intervenția chirurgicală. Tromboprofilaxia trebuie administrată conform ghidurilor locale.

Nu se recomandă administrarea Spherox la pacienții obezi.

Recuperare

După implantare, pacientul trebuie să urmeze un program de recuperare corespunzător. Activitatea fizică trebuie reluată conform recomandărilor medicului. Reluarea prematură și prea energică a activității poate compromite greșirea și durabilitatea beneficiului clinic al Spherox.

Este necesară respectarea unui program de recuperare corespunzător după implantare (în special pentru pacienții cu tulburări psihice sau dependență).

Cazuri în care Spherox nu poate fi furnizat

Dacă fabricarea sferoizilor a eșuat sau dacă criteriile de eliberare nu sunt îndeplinite, de exemplu din cauza calității insuficiente a biopsiei, medicamentul nu poate fi furnizat. Medicul va fi informat imediat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Antibioticele sau dezinfectantele aplicate la nivel local pot fi toxice pentru cartilajul articular și nu se recomandă contactul direct al Spherox cu aceste substanțe.

În studiile pivot efectuate cu Spherox, au fost excluși pacienții cărora li se administra tratament medical cu corticosteroizi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind sarcinile expuse la condrocite autologe sau sferoizi din condrocite autologe.

Întrucât Spherox este utilizat pentru a repara defectele cartilaginoase ale articulației și, prin urmare, este implantat în timpul unei proceduri chirurgicale, nu se recomandă utilizarea sa la femeile gravide.

Alăptarea

Întrucât Spherox se utilizează pentru repararea defectelor cartilaginoase la nivelul articulației și, prin urmare, se implantează în cadrul unei proceduri chirurgicale, nu este recomandat pentru utilizare la femei care alăptează.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele Spherox asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Procedura chirurgicală (adică biopsia sau implantarea Spherox) va avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În timpul perioadei de recuperare, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi de asemenea restricționată, din cauza mobilității reduse. Prin urmare, pacienții trebuie să se adreseze medicului curant și să respecte cu strictețe sfaturile acestuia.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Sunt disponibile informații privind reacțiile adverse din studii clinice și un studiu non-intervențional la adolescenți, precum și din experiența ulterioară punerii medicamentului pe piață. În timpul tratamentului cu Spherox, pot apărea reacții adverse asociate cu procedura chirurgicală (implantare) sau cu utilizarea Spherox.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu Spherox sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență în Tabelul 1 de mai jos: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse asociate cu Spherox

Aparate, sisteme și organe (SOC)	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Rare	Celulită Osteomielită
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Edem al măduvei osoase Efuziune articulară Artralgie Tumefiere articulară
	Mai puțin frecvente	Condromalacie Zgomot articular Blocaj articular Chist sinovial Condropatie Sinovită Corp mobil în articulație
	Rare	Osteocondroză Osteonecroză Formare de osteofite Artrită infecțioasă
	Cu frecvență necunoscută	Artrofibroză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere
	Mai puțin frecvente	Tulburări de mers
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Hipertrofie Pierdere a grefei
	Rare	Desprindere a grefei Infecție la locul implantului Inflamație a stratului adipos infrapatelar

Descrierea reacțiilor adverse selectate*Desprindere a grefei*

Desprinderea grefei se referă la o detașare, parțială sau totală, a țesutului format de pe osul subcondral și cartilajul din jur. O desprindere totală a grefei este o complicație gravă, care poate fi însoțită de durere. Factorii de risc sunt, în special, netratarea bolilor concomitente, cum ar fi instabilitatea articulară sau nerespectarea protocolului de reabilitare.

Hipertrofie

O hipertrofie simptomatică la locul implantului poate să apară în timpul tratamentului cu Spherox, cauzând durere.

Reacții adverse asociate procedurii chirurgicale:

Pe parcursul studiilor clinice și/sau din surse spontane au fost raportate următoarele reacții adverse considerate a fi asociate procedurii chirurgicale:

- SOC Infecții și infestări: pneumonie (cu frecvență necunoscută)
- SOC Tulburări vasculare: limfedem (mai puțin frecvent), tromboflebită (rar), tromboză venoasă profundă (mai puțin frecvent), hematom (rar)
- SOC Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: embolie pulmonară (mai puțin frecvent)
- SOC Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: durere cicatriceală (mai puțin frecvent)

- SOC Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: efuziune articulară (frecvent), artralgie (frecvent), tumefiere articulară (frecvent), tendinită (mai puțin frecvent), slăbiciune musculară (mai puțin frecvent), sindrom dureros patelo-femural (mai puțin frecvent), osteonecroză (rar), sinovită (mai puțin frecvent), corp mobil în articulație (mai puțin frecvent)
- SOC Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: durere (frecvent), tulburări de mers (mai puțin frecvent), disconfort (foarte rar)
- SOC Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate: întindere de ligament (mai puțin frecvent), complicații legate de suturile chirurgicale (rar), dehiscenta plăgii (rar)

În majoritatea cazurilor, reacțiile adverse asociate medicamentului înregistrat și procedurii chirurgicale nu au fost grave.

Copii și adolescenți

În general, reacțiile adverse observate la pacienții copii și adolescenți au fost similare ca frecvență și tip cu cele observate la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost observate efecte negative atunci când doza recomandată a fost depășită în mod semnificativ (până la 170 sferoizi/cm² într-un studiu inițiat de investigator, cu o perioadă de urmărire de 12 luni).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru afecțiuni ale sistemului musculo-scheletic, codul ATC: M09AX02

Mecanism de acțiune

Implantarea condrocitelor autologe (ICA) se bazează pe extragerea condrocitelor proprii ale pacientului izolate din cartilajul sănătos, cultura lor *in vitro* și implantarea lor ulterioară în defectul cartilaginos. Cultivarea și implantarea Spherex se realizează sub formă de sferoizi tridimensionali.

Eficacitate clinică

Începând cu anul 2004, Spherex este disponibil pacienților desemnați în mod nominal pentru tratarea defectelor de cartilaj de gradul 3 sau 4 pe scala Outerbridge sau de gradul III sau IV pe scala ICRS (Outerbridge 1961, Sistemul de evaluare a leziunilor de cartilaj, ICRS, 2000). Au fost tratați, în principal, pacienți cu defecte de cartilaj la nivelul genunchiului.

Spherex a fost analizat într-un studiu clinic de fază II, prospectiv, randomizat, necontrolat, deschis, multicentric, care a inclus 75 de pacienți cu defecte cartilaginoase focale de 4-10 cm² (de gradul III sau IV pe scala ICRS) la nivelul genunchiului. Douăzeci și cinci de pacienți au fost tratați cu 10-30 sferoizi/cm² de defect, 25 cu 40-70 sferoizi/cm² de defect și 25 cu 3-7 sferoizi/cm² de defect. Populația cu intenție de tratament (ITT) a fost reprezentată de 73 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost de 34 de ani (interval de vârstă: 19 până la 48 de ani), iar indicele de masă corporală (IMC) a fost de 25,2. În toate cele trei grupuri de doze s-a observat o îmbunătățire semnificativă ($\alpha < 0,05$) a scorului KOOS

(Scorul rezultatelor leziunilor genunchiului și osteoartritei - Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) după 12, 24, 36, 48 și 60 de luni, comparativ cu cel anterior tratamentului. Scorul mediu general KOOS a crescut, pentru „toate grupurile de doze”, în primul an după tratament de la $57,0 \pm 15,2$ la $73,4 \pm 17,3$ pe o scară de la 0 (cel mai slab) la 100 (cel mai bun) și a continuat să crească ușor, ajungând la $74,6 \pm 17,6$ după 18 luni, $73,8 \pm 18,4$ după doi ani și $77,0 \pm 17,8$ după trei ani, $77,1 \pm 18,6$ după patru ani și $76,9 \pm 19,3$ la urmărirea finală după cinci ani. Modificările din cadrul fiecărui grup de doze au fost de o magnitudine similară, iar cele trei analize între grupuri (perechi) nu au evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

Celelalte scoruri ale pacienților, de exemplu conform Comitetului internațional de documentare a genunchiului (IKDC, evaluarea subiectivă a genunchiului) și scorul Lysholm au înregistrat, după 12, 24, 36, 48 și 60 de luni, o îmbunătățire semnificativă, comparativ cu valoarea de dinainte de tratament. Rezultatele obținute din imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), conform sistemului de evaluare MOCART (Observarea prin rezonanță magnetică a țesutului de reparare cartilajinos) (0 = cel mai slab rezultat; 100 = cel mai bun rezultat), au evidențiat o îmbunătățire în primele 60 de luni de la 59,8 la Vizita 2 (la 3 luni după tratament) până la 75,0 puncte în grupul de pacienți tratați cu doze de 3-7 sferoizi/cm² de defect, de la 64,5 la Vizita 2 până la 76,4 puncte în grupul de pacienți tratați cu doze de 10-30 sferoizi/cm² de defect, și de la 64,7 la Vizita 2 până la 73,6 puncte în grupul de pacienți tratați cu doze de 40-70 sferoizi/cm² de defect.

Mai mult, a fost desfășurat un studiu clinic de fază III, controlat, multicentric, prospectiv, randomizat. Obiectivul studiului a fost de a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului defectelor de cartilaj (1 până la mai puțin de 4 cm²) de la nivelul condilului femural al articulației genunchiului cu Spherex, comparativ cu tratamentul prin microfracturi, pe o perioadă de 5 ani. Datele pivot referitoare la eficacitate s-au bazat pe o analiză intermediară la 12 luni după tratament. S-au efectuat evaluări statistice suplimentare la 24, 36, 48 și 60 de luni după tratament.

Grupurile de tratament au fost echilibrate în ceea ce privește dimensiunea, demografia și istoricul bolii. Populația de analiză a inclus 102 pacienți (41 femei, 61 bărbați) cu o medie de vârstă de 37 de ani (interval de vârstă: 18 până la 49 de ani) și un indice mediu de masă corporală (IMC) de 25,8. Dimensiunile defectelor au variat de la 0,5 până la 4 cm². Gradele ICRS au fost în cea mai mare parte IV A, urmate de IIIB și IIIA (56, 22 și, respectiv, 10 pacienți). Niciunui dintre pacienți nu i s-a administrat anterior un tratament prin microfracturi pentru leziunea lor cu mai puțin de un an înainte de selectare.

„Scorul general KOOS” pentru populația cu ITT a arătat că ambele tratamente au înregistrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic față de valoarea inițială (ziua de dinaintea artroscopiei). Pentru pacienții tratați cu Spherex, scorul mediu general KOOS (pe o scară de la 0 la 100 $\pm$ AS) a crescut de la valoarea inițială de $56,6 \pm 15,4$ la $81,5 \pm 17,3$ la 24 de luni după tratament. Pentru pacienții tratați prin microfracturi, scorul mediu general KOOS a crescut de la $51,7 \pm 16,5$ la $72,6 \pm 19,5$ după 24 luni ($p < 0,0001$ pentru toate grupele de tratament). În ceea ce privește analiza între grupuri, tratamentul cu Spherex a trecut testul non-inferiorității, în comparație cu tratamentul prin microfracturi (Δ de 6,1 cu o limită inferioară a Î egală cu respectiv -0,4 la evaluarea de la 24 de luni).

Rezultatele la momentele de timp ulterioare au fost consecvente cu aceste constatări. La monitorizarea de la 60 de luni, scorul KOOS a fost $84,5 \pm 16,1$ după tratamentul cu Spherex, comparativ cu $75,4 \pm 19,6$ după microfractură.

Scorurile MOCART totale la 3, 12, 18, 24 până la 60 de luni după tratament nu au prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri de tratament.

Sub-scorurile IKDC, precum și rezultatele din Formularul de evaluare a sănătății IKDC și scorul Lysholm modificat au evidențiat, de asemenea, îmbunătățiri globale față de valoarea inițială, în ambele grupuri de tratament, cu rezultate ușor mai bune în grupul la care s-a administrat Spherex, dar fără o diferență statistică semnificativă.

Copii și adolescenți

Spherex a fost analizat în cadrul unui studiu de supraveghere non-intervențional, multicentric, în regim deschis, efectuat la 60 de pacienți adolescenți cu cartilaj de creștere epifizar de la nivelul articulației afectate închis, cu vârsta cuprinsă între 15 și <18 ani și cu defecte cartilajinoase focale

(gradul III sau IV pe scala ICRS) la nivelul genunchiului, cu o dimensiune a defectului de 0,75 - 12,00 cm². Vârsta medie a pacienților a fost de 16,5 ani (interval 15 până la 17 ani), cu un indice de masă corporală (IMC) de 23,9. Timpul median (AS) de monitorizare, definit drept intervalul dintre data implantului și data vizitei de monitorizare, așa cum au fost documentate de către medic, a fost de 48,4 (19,5) luni. Scorul mediu (AS) general KOOS la copii și adolescenți la monitorizare a fost de 75,5 (18,2). Rezultatele IRM conform sistemului de stabilire a scorurilor MOCART (0 = cel mai slab rezultat; 100 = cel mai bun rezultat) la monitorizare au fost, în medie (AS), 74,9 (18,5) și au variat de la o valoare minimă de 30 până la o valoare maximă de 100.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datorită naturii și utilizării clinice intenționate a Spherex, studiile convenționale privind farmacocinetica, absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea nu pot fi aplicate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Sferoizii produși *ex vivo* au fost implantate la șoarece (implantare subcutanată a explantelor de cartilaj cu sferoizi umani) sau la mini-porci (sferoizi autologi implantați în defectele de cartilaj). Nu s-au observat semne de inflamație, sinovită, infecții, respingere, hipertrofie sau toxicitate imună, tumorigenitate sau biodistribuție.

O analiză a biodistribuției și a tumorigenității la șoarecii NSG, realizată conform celor mai bune practici de laborator, nu a evidențiat niciun semn de biodistribuție și/sau migrare din sferoizii umani implantate. Nu s-a observat nicio suspiciune de potențială tumorigeneză sau creștere a prevalenței tumorilor cauzate de sferoizii implantați. În cadrul unui studiu efectuat la oi, nu s-a observat, de asemenea, nicio biodistribuție după injectarea sferoizilor în articulația genunchiului.

Acest lucru sugerează faptul că utilizarea sferoizilor la om nu prezintă riscuri.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioadă de valabilitate

72 de ore

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la temperaturi cuprinse între 1 °C și 10 °C.

A nu se congela.

A nu se expune radiațiilor.

A nu se deschide ambalajul exterior înainte de utilizare, pentru a preveni contaminarea microbiană.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Sferoizii sunt furnizați într-un aplicator sau seringă pre-umplută, ca unitate de ambalare primară.

Aplicatorul (tijă cu o lungime de 150 mm (co.fix 150)) este ambalat într-un tub steril și introdus apoi într-o pungă. Un tub poate conține maximum două aplicatoare co.fix 150. Cateterul aplicatorului este fabricat din poliuretan termoplastice și este prevăzut la un capăt cu undop de etanșare din acrilonitril

butadien stiren și un dop din silicon la celălalt capăt. Aplicatorul este livrat cu un dispozitiv de aplicare (seringă sterilă pentru injectare).

Seringa pre-umplută constă dintr-un conector de tip luer lock, un inel de etanșare și un capac. Seringa pre-umplută este ambalată într-un tub steril cu capac filetat și introdusă apoi într-o pungă. Toate componentele seringii pre-umplute sunt fabricate din polipropilenă iar inelul de etanșare este din izopren. Uleiul siliconic servește drept lubrifiant. Seringa pre-umplută este livrată cu un dispozitiv de aplicare (canulă internă sau tijă cu filtru).

Mărimea ambalajului

Numărul de unități de ambalare primară livrat depinde de tipul unității de ambalare primară și de numărul de sferoizi necesari pentru dimensiunea specifică a defectului (10-70 sferoizi/cm²).

Un aplicator are o capacitate maximă de 60 de sferoizi, într-un volum de până la 200 microlitri de soluție izotonă de clorură de sodiu.

O seringă pre-umplută are o capacitate maximă de 100 de sferoizi, într-un volum de până la 1000 microlitri de soluție izotonă de clorură de sodiu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului:

Dacă ambalajul primar sau secundar este deteriorat și, prin urmare, nesteril, Spherox nu trebuie aplicat.

Sferoizii rămași nu trebuie păstrați pentru o aplicare ulterioară.

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Spherox (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri posibil infecțioase în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Germania

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 iulie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
GERMANIA

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
GERMANIA

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2.).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea și utilizarea Spherox în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialului educațional și programului de distribuție controlată, inclusiv medii de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are scopul de a oferi chirurgilor și altor profesioniști din domeniul sănătății (PDS) instruire referitoare la achiziționarea, depozitarea și manipularea corespunzătoare a țesuturilor și a probelor de sânge și la aplicarea Spherox.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Spherox, toți chirurgii și alți profesioniști din domeniul sănătății care trebuie să utilizeze Spherox au acces la materiale educaționale, incluzând:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru Spherox
- Materiale de instruire pentru chirurghi și alți profesioniști din domeniul sănătății
- Lista de verificare pentru medicii prescriptori
- **Materialul de instruire pentru chirurghi și alți profesioniști din domeniul sănătății** trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:
 - Informații referitoare la Spherox, inclusiv indicația aprobată conform RCP
 - Descrierea detaliată a procedurii de biopsie și recoltare a sângelui, inclusiv necesitatea de testare pentru hepatită B, hepatită C, HIV și sifilis
 - Descrierea detaliată a modului de aplicare a Spherox
 - Pregătirea pacientului pentru procedură și monitorizarea ulterioară, inclusiv recomandările cu privire la programul de reabilitare după biopsie și implantare
 - Instrucțiuni cu privire la modul de abordare terapeutică a evenimentelor sau reacțiilor adverse care ar putea apărea în timpul procedurii/după procedura de biopsie și/sau implantare
 - Necesitatea de confirmare oficială că instruirea a fost efectuată înainte de (prima) procedura(ă) de biopsie
 - Importanța completării listei de verificare
- **Lista de verificare pentru medicii prescriptori** trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:
 - Confirmarea faptului că pacientul căruia i se administrează medicamentul este pacientul potrivit căruia i se administrează medicamentul adecvat conform indicației aprobate în RCP
 - Instrucțiuni privind eligibilitatea pacientului, inclusiv necesitatea de testare pentru hepatită C, hepatită B, HIV și sifilis
 - Confirmarea locului adecvat de implantare
 - O mențiune specifică a faptului că pacientul a fost informat și înțelege beneficiile și riscurile administrării medicamentului și ale procedurilor asociate

- Instrucțiuni cu privire la modul de abordare terapeutică a evenimentelor sau reacțiilor adverse care ar putea apărea în timpul procedurii/după procedura de biopsie și/sau implantare.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Spherox, un sistem urmărește controlarea accesului la medicament, dincolo de nivelul de control asigurat prin măsurile obișnuite de minimizare a riscului. Următoarele cerințe trebuie îndeplinite înainte ca medicamentul să fie prescris și distribuit:

- Testarea specifică a pacientului pentru a asigura conformitatea cu criteriile clinice strict definite
- Pacientul trebuie să confirme că a primit și a înțeles informațiile referitoare la medicament
- Medicamentul va fi disponibil doar pentru chirurgii calificați și specializați instruiți cu privire la procedura ICA pentru Spherox și este prin urmare restricționat pentru utilizare în cadrul unor structuri sanitare specializate în mod adecvat
- Măsuri pentru asigurarea trasabilității medicamentului și garantarea identificării pacientului și medicamentului în fiecare fază.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR

Pungă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spherox 10-70 sferoizi/cm² suspensie pentru implantare
sferoizi de condrocite umane autologe, aplicate într-o matrice

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Acest medicament conține un număr specific de sferoizi de condrocite umane autologe, aplicate într-o matrice, în funcție de dimensiunea defectului (10-70 sferoizi/cm²).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipient: clorură de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie pentru implantare.

În cazul sistemului de aplicare co.fix de 150 mm ca unitate de ambalare primară:

{1 sau 2} sistem{e} de aplicare co.fix de 150 mm, conținând {Numărul de sferoizi} sferoizi într-un tub steril

În cazul unei seringi ca unitate de ambalare primară:

1 seringă conținând {Numărul de sferoizi} sferoizi într-un tub steril

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intraarticulară.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {ZZ luna AAAA} la {orele} CET

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi cuprinse între 1 °C și 10 °C, a nu se congela, a nu se expune la radiații, a nu se deschide ambalajul exterior înainte de utilizare pentru a preveni contaminarea microbiană.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea materialelor de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

În cazul sistemului de aplicare co.fix de 150 mm ca unitate de ambalare primară:

EU/1/17/1181/001

În cazul unei seringi ca unitate de ambalare primară

EU/1/17/1181/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Nume pacient, Identificator pacient: {Nume pacient}, {Identificator pacient}
Lot {număr lot}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Tub pentru sistem de aplicare co.fix de 150 mm sau seringă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Spherox 10-70 sferoizi/cm² suspensie pentru implantare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intraarticulară

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {ZZ luna AAAA} la {orele} CET

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

{Identificator pacient (inclusiv numărul lotului)}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

În cazul sistemului de aplicare co.fix de 150 mm ca unitate de ambalare primară:

{1 sau 2} sistem{e} de aplicare co.fix de 150 mm într-un tub steril

În cazul unei seringi ca unitate de ambalare primară:

1 seringă într-un tub steril

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Sistem de aplicare co.fix de 150 mm sau seringă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Sistem de aplicare co.fix de 150 mm:

Spherorox 10-70 sferoizi/cm² suspensie pentru implantare

Seringă:

Spherorox 10-70 sferoizi/cm² suspensie pentru implantare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intraarticulară

3. DATA DE EXPIRARE

Sistem de aplicare co.fix de 150 mm:

EXP {ZZ luna AAAA} la {orele} CET

Seringă:

EXP {ZZ luna AAAA} la {orele} CET

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

{Număr lot}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

{Număr de sferoizi} sferoizi

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Spherox 10-70 sferoizi/cm² suspensie pentru implantare sferoizi de condrocite umane autologe, aplicate într-o matrice

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau fizioterapeutului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Spherox și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Spherox
3. Cum se utilizează Spherox
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spherox
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Spherox și pentru ce se utilizează

Spherox este un medicament utilizat pentru **repararea deteriorării cartilajului la nivelul genunchiului** la adulți și la adolescenți ale căror oase ale articulației nu mai sunt în creștere. Cartilajul este un strat neted dur în interiorul articulațiilor, la capetele oaselor. Acesta protejează oasele și le permite articulațiilor să funcționeze cu ușurință. Spherox se utilizează la adulți sau adolescenți ale căror oase nu mai sunt în creștere atunci când cartilajul de la nivelul articulației genunchiului este deteriorat, de exemplu în urma unei leziuni acute, cum ar fi o cădere, sau uzurii pe termen lung cauzate de suprasolicitarea în mod necorespunzător a articulației cu greutate mari. Spherox este utilizat pentru tratarea defectelor de până la 10 cm².

Spherox este compus din așa-numiți sferoizi. Un sferoid se prezintă ca o perla minusculă, formată din celule de cartilaj și material de cartilaj provenit din propriul dumneavoastră corp. Pentru a crea sferoizi, o mică probă de cartilaj este extrasă din una dintre articulațiile dumneavoastră în timpul unei operații minore și apoi este crescută în laborator pentru a produce acest medicament. Sferoizii sunt implantați printr-o intervenție chirurgicală în zona cartilajului deteriorat și se lipesc de porțiunea deteriorată. Se așteaptă apoi ca acestea să repare în timp porțiunea deteriorată cu cartilaj sănătos și funcțional.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Spherox

Nu utilizați Spherox dacă

- oasele articulației genunchiului sunt încă în creștere
- aveți o inflamație articulară și osoasă avansată, cu deteriorare a articulației afectate (osteoartrită)
- sunteți infectat cu HIV (virusul care provoacă SIDA), virusul hepatitei B sau virusul hepatitei C

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Spherox, dacă aveți alte probleme articulare sau greutate în exces, deoarece acest lucru poate reduce succesul procedurii.

Spherox trebuie implantat, de preferință, într-o articulație sănătoasă. Alte probleme articulare trebuie corectate înainte sau în momentul implantării Spherox.

După tratament, poate apărea sângerare la nivelul articulației genunchiului și, posibil, în zona din jur, mai ales dacă aveți o tendință crescută de sângerare sau dacă în timpul tratamentului sângerarea nu a putut fi oprită complet. Medicul va verifica înainte riscul de a vă confrunța cu o sângerare după tratament. În acest caz, veți primi medicamente pentru a reduce riscul de sângerare după tratament.

Programul de recuperare

Urmați cu strictețe programul de recuperare după implantare. Reluați-vă **activitatea fizică doar la momentul specificat** de medicul dumneavoastră. Reluarea prematură și prea energică a activității poate reduce beneficiul și durabilitatea Spherox.

Alte cazuri în care Spherox nu poate fi administrat

Chiar dacă proba de cartilaj a fost deja prelevată, este posibil să nu puteți fi tratat cu Spherox. Acest lucru se poate întâmpla deoarece calitatea probei prelevate este insuficientă pentru fabricarea medicamentului. Medicul dumneavoastră va trebui, în acest caz, să aleagă un tratament alternativ pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Spherox **nu trebuie utilizat** la copiii și adolescenții ale căror oase ale articulației sunt încă în creștere.

Spherox împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Spherox **nu este recomandat** femeilor gravide sau care alăptează, deoarece este administrat în timpul unei intervenții chirurgicale. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, solicitați sfatul medicului înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Procedura chirurgicală utilizată pentru implantarea acestui medicament va avea un impact major asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor pot fi limitate în perioada de recuperare. Respectați cu strictețe sfatul medicului dumneavoastră sau al fizioterapeutului.

3. Cum se utilizează Spherox

Spherox poate fi implantat de către un medic specialist într-o unitate medicală și trebuie utilizat numai la pacientul pentru care a fost preparat.

Tratamentul cu Spherox este o procedură care se realizează în două etape:

Vizita 1:

Evaluarea deteriorării cartilajului, recoltarea probelor și a sângelui

La prima vizită, medicul va examina deteriorarea cartilajului de la nivelul genunchiului în timpul unei intervenții de explorare. Aceasta se realizează, de obicei, printr-o intervenție chirurgicală laparoscopică, prin intermediul unor incizii foarte mici (tăieturi), folosind un instrument special pentru a privi în interiorul genunchiului (artroscopie).

Dacă Spherox este potrivit pentru dumneavoastră, medicul va preleva o probă mică **de cartilaj din genunchiul dumneavoastră**. Cel mai probabil, aceasta va fi prelevată din aceeași articulație a genunchiului care trebuie tratată. Celulele dumneavoastră de cartilaj sunt extrase din această probă într-un laborator și apoi cultivate pentru a crea sferoizi care constituie Spherox. Procesul durează aproximativ 6 până la 8 săptămâni.

Vizita 2:

Implantarea Spherox

Spherox este implantat în zona deteriorată a cartilajului din genunchi în timpul unei a doua intervenții. Implantarea poate fi realizată tot printr-o intervenție chirurgicală laparoscopică.

Recuperare

Pentru a-i permite articulației genunchiului să se refacă în mod corespunzător, va trebui să urmați un program individual de recuperare. Recuperarea poate dura până la un an. Medicul sau fizioterapeutul dumneavoastră vă va sfătui în acest sens.

Foarte important: Respectați recomandările medicului și fizioterapeutului dumneavoastră. Riscul de eșec al tratamentului poate crește dacă **nu respectați programul de recuperare**.

Fiți foarte atent atunci când îndoiți articulația tratată și o solicitați la greutate. În timpul perioadei de recuperare, greutatea pe care o puteți aplica pe articulație va crește treptat. Cât de rapid se întâmplă acest lucru depinde, de exemplu, de greutatea corporală și de anvergura deteriorării cartilajului. În funcție de starea articulației tratate a genunchiului, poate fi necesar să purtați o proteză.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau fizioterapeutului dacă aveți întrebări suplimentare despre tratamentul cu Spherox.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse care apar după implantarea Spherox sunt în mare parte legate de intervenția chirurgicală. Aceste reacții adverse înregistrate, cauzate fie de medicament, fie de intervenția chirurgicală, în majoritatea cazurilor nu au fost grave.

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, trebuie să vă adresați imediat unui medic:

- hipersensibilitate (alergie) (pot surveni unul sau mai multe dintre următoarele simptome: înroșire a pielii, umflare în zona tratată, tensiune arterială mică, dificultăți de respirație, umflare a limbii sau gâtului, puls slab și rapid, greață, vărsături, diaree, amețeli, leșin, febră)
- cheag de sânge într-o venă (pot surveni unul sau mai multe dintre următoarele simptome: umflare la nivelul piciorului, durere, căldură crescută la nivelul piciorului)

Alte reacții adverse

Reacțiile adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- acumulare de lichid în genunchi
- durere în genunchi
- umflare a genunchiului
- acumulare de lichid în exces în măduva osoasă
- durere

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100

- creștere a dimensiunii celulelor cartilaginoase, înmuiere a cartilajului. ***Puteți observa simptome, de exemplu umflare sau durere la nivelul țesutului din jurul genunchiului.***
- sunete ca niște trosnituri la nivelul genunchiului
- blocaj al genunchiului
- afectare a mersului
- masă de țesut care poate apărea în genunchi, fragment de cartilaj sau os care se mișcă liber în spațiul articular al genunchiului. ***Puteți observa simptome, de exemplu umflare masivă nedureroasă a genunchiului tratat, durere bruscă sau probleme la mișcarea genunchiului tratat.***
- celulele cartilaginoase din Spherox nu supraviețuiesc și nu cresc
- orice deteriorare a cartilajului genunchiului
- afectare a ligamentelor
- inflamație a tendonului
- slăbiciune musculară
- durere în partea din față a genunchiului sau la nivelul rotulei
- umflare a piciorului tratat cauzată de obstrucționarea fluxului de lichid tisular prin vasele limfatice
- durere la nivelul țesutului cicatricial
- blocarea unui vas de sânge din plămân
- inflamație a stratului interior al capsulei articulare

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- tulburare de formare a țesutului osos, distrugerea țesutului osos, formare de țesut osos în afara scheletului. ***Puteți observa simptome, de exemplu umflare sau durere la nivelul țesutului din jurul genunchiului.***
- infecție la locul implantării
- inflamație a articulației genunchiului cauzată de bacterii sau ciuperci
- desprindere parțială sau completă a țesutului de sub os și cartilajul din jur
- inflamație a măduvei osoase cauzată de bacterii sau ciuperci
- inflamație a pielii și/sau țesutului moale, cauzată de bacterii sau ciuperci
- durere sub rotulă din cauza inflamației țesutului moale
- inflamație a venelor asociată cu formarea unui cheag de sânge în apropierea suprafeței pielii (simptome: de exemplu înroșire și/sau căldură la nivelul pielii de-a lungul venei, sensibilitate, durere)
- complicații de vindecare în zona tratamentului
- redeschiderea unei răni închise
- învinețire

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- disconfort

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată

- formare de țesut cicatricial în exces la nivelul articulației genunchiului și/sau în jurul țesuturilor moi

- infecție la nivelul plămânilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau fizioterapeutului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Spherox

Acest medicament va fi păstrat cu atenție de personalul medical în spitalul în care vă va fi administrat, iar instrucțiunile de păstrare pentru personal sunt următoarele:

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A se păstra și transporta în condiții de refrigerare (1 °C - 10 °C).

A nu se congela. A nu se expune radiațiilor.

A nu se deschide ambalajul exterior înainte de utilizare pentru a preveni contaminarea microbiană.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Spherox

- Sferoizii reprezintă substanța activă a Spherox care constă din celule cartilaginoase și cartilaj provenit din propriul dumneavoastră corp. Spherox conține 10-70 sferoizi pe cm² de defect de cartilaj.
- Cealaltă componentă este clorura de sodiu, utilizată ca soluție de transport.

Cum arată Spherox și conținutul ambalajului

Suspensie pentru implantare.

Spherox conține așa-numiții sferoizi, constituite din celule cartilaginoase vii, cu o parte non-celulară, pentru repararea defectelor de cartilaj. Sferoizii se prezintă ca niște perle mici, de culoare gălbuie. Acestea sunt transportate într-o soluție transparentă incoloră. Spherox este livrat medicului într-un recipient gata de aplicare. Recipientul poate fi o seringă sau un sistem de aplicare special numit co.fix, care este un cateter (un tub îngust) cu o tijă de 150 mm.

Aplicatorul co.fix 150 este ambalat într-un tub steril și apoi introdus într-o pungă.

Seringa pre-umplută este ambalată într-un tub steril și apoi introdusă într-o pungă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.