

10 a 70 sferoidi/cm<sup>2</sup> sospensione per impianto  
**Sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice per impianto**

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Gli appartenenti alle professioni sanitarie sono invitati a segnalare il sospetto di effetti collaterali nuovi o gravi. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, vedi la rubrica «Effetti indesiderati».

**Spherox 10 a 70 sferoidi/cm<sup>2</sup>, sospensione per impianto**

**Composizione**

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

*Principio attivo/principi attivi*

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/cm<sup>2</sup>) da trattare.

*Sostanze ausiliarie*

Cloruro di sodio

**Forma galenica e quantità di principio attivo per unità**

Sospensione per impianto.

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

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

**Indicazioni/possibilità d'impiego**

Riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, Società Internazionale per la Riparazione della Cartilagine [International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS]) con dimensioni dei difetti da 2 cm<sup>2</sup> fino a 10 cm<sup>2</sup> negli adulti che hanno risposto in modo inadeguato ai metodi di trattamento conservativo (non chirurgico).

**Posologia/impiego**

Spherox è solo per uso autologo. Deve essere somministrato da uno specialista in chirurgia ortopedica e in una struttura sanitaria qualificata con personale specializzato debitamente formato.

*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 in adolescenti di età compresa tra 15 e 18 anni non sono state verificate.

La sicurezza e l'efficacia di Spherox in bambini di età inferiore a 15 anni non sono state verificate. Non ci sono dati disponibili.

*Modo di somministrazione*

Per uso intra-articolare.

Per il trattamento con Spherox sono necessari due interventi chirurgici a distanza di circa 6 - 8 settimane. Per il prelievo di tessuto, l'impianto e l'uso generale di Spherox, consultare e seguire il Materiale educativo su Spherox.

Il materiale biotipico viene prelevato in occasione di un primo intervento di artroscopia in corrispondenza del tessuto cartilagineo sano, poco compromesso, dell'articolazione interessata. Dopo la preparazione, Spherox è somministrato ai pazienti tramite impianto intra-articolare.

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, membrana di collagene) o senza alcuna fissazione di sferoidi attraverso colla di fibrina. Il trattamento di dimensioni di difetti da 2 cm<sup>2</sup> a 10 cm<sup>2</sup> 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 "Avvertenze e misure precauzionali"). Tale programma può durare fino a un anno in base alla raccomandazione del medico.

**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.

## Avvertenze e misure precauzionali

### Generale

Spherox è un medicinale autologo e non deve essere somministrato ad alcun altro paziente ad eccezione del donatore.

Prima dell'uso, è necessario verificare che il nome del paziente coincida con le informazioni del paziente/donatore fornite sui documenti di trasporto e sull'etichetta del prodotto. Inoltre, è necessario controllare che il numero di ordine corretto (numero di lotto) sia sul confezionamento primario.

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

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.

### Misure precauzionali 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.

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 rotulei 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.

Negli studi registrativi di Spherox sono stati esclusi i pazienti con segni radiologici di osteoartrite (grado > II secondo Kellgren e Lawrence), segni di instabilità del ginocchio (se non stabilizzato durante l'intervento) e/o segni di artrite settica, malattia articolare infiammatoria, recidive di pseudogotta, sindrome di Paget, ocrinosi, acromegalia, emocromatosi, malattia di Wilson, osteocondromatosi primaria, malattie ereditarie e/o mutazione genica del collagene, deformazione in valgo o varo (deviazione superiore a 5° dall'asse fisiologico, se non corretta durante l'intervento), resezione del menisco (ipsilaterale) superiore al 50% o difetto del margine del menisco, artrite reumatoide, parainfettiva o infettiva, le pazienti in gravidanza o che pianificavano una gravidanza, i pazienti in sovrappeso (indice di massa corporea > 30), i pazienti precedentemente sottoposti a impianto di condrociti autologhi (Autologous Chondrocyte Implantation, ACI) (ipsilaterale) nel ginocchio interessato, microfratturazione nell'anno precedente l'inizio dello studio (ipsilaterale) nel ginocchio interessato e/o mosaicoplastica (Osteoarticular Transplant System, OATS) nell'articolazione interessata (ipsilaterale) e/o con diagnosi attuale di osteomielite, HIV-1/2 e/o HCV.

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 tromboprolifassi 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 il rispetto di un adeguato programma di riabilitazione (in particolare per i pazienti affetti da disturbi mentali o da dipendenza) deve essere garantito.

### 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.

A diversi intervalli temporali durante la produzione vengono effettuati test di sterilità di routine e il prodotto viene rilasciato soltanto in presenza di risultati negativi. L'ultimo test di sterilità di routine viene effettuato sulla soluzione di trasporto dell'impianto. A causa dei tempi necessari per condurre i test di sterilità, i risultati del test di sterilità finale non sono ancora disponibili al momento del rilascio definitivo dell'impianto. Nel caso molto raro di risultato positivo, si provvederà a informare il medico responsabile e Swissmedic.

### Fertilità

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

## Interazioni

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.

## Gravidanza, allattamento

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 o allattamento non è raccomandato.

## Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

La procedura chirurgica ha un impatto rilevante sulla capacità di condurre veicoli e di impiegare macchine. Inoltre, durante

il periodo di riabilitazione, la capacità di condurre veicoli e di impiegare macchine può essere limitata a causa della mobilità ridotta. Pertanto, i pazienti devono consultare il medico curante e seguire rigorosamente i suoi consigli.

<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>	Non comune	Ipertrofia Delaminazione di innesto
---	------------	--

## Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Sono disponibili informazioni su effetti indesiderati in 127 pazienti derivanti da sperimentazioni cliniche registrative e da osservazioni post-marketing di Spherox nella UE. Durante il trattamento con Spherox, effetti indesiderati associati alla procedura chirurgica (impianto) o associati a Spherox possono manifestarsi.

### Tabella degli effetti indesiderati

Nella tabella 1 di seguito sono riportati gli effetti indesiderati associati 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. Per gli effetti indesiderati molto comuni, la frequenza è indicata in percentuale. Gli effetti indesiderati derivanti dalle osservazioni post-marketing sono contrassegnati con \*.

**Tabella 1: Effetti indesiderati associati a Spherox**

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni	Non nota	Osteomielite* Cellulite*
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Versamento articolare (77,2%) Artralgia (22,0%) Tumefazione articolare (15,7%)
	Comune	Crepitazione articolare Blocco articolare Cisti sinoviale
	Non comune	Edema midollare Condromalacia Osteocondrosi Osteonecrosi Formazione di osteofiti
	Non nota	Artrofibrosi* Artrite infettiva*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore Alterazione dell'andatura

Le complicanze possibili o potenzialmente possibili dell'ACI associate all'artroscoopia e/o all'impianto di condrociti autologhi sono i seguenti: ipertrofia della cartilagine impiantata/rigenerata, fusione insufficiente della cartilagine rigenerata e/o della cartilagine sana al margine del precedente difetto, distacco/delaminazione dell'impianto e fallimento (parziale) dell'impianto o formazione insufficiente di cartilagine rigenerativa.

### Descrizione di effetti indesiderati selezionati

#### 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, quali l'instabilità articolare o la mancata osservanza del protocollo di riabilitazione.

#### Ipertrofia dell'impianto

Un'iperetrofia sintomatica dell'impianto può verificarsi durante il trattamento con Spherox con conseguente dolore.

### Reazioni avverse associate alla procedura chirurgica

I seguenti effetti indesiderati associati alla procedura chirurgica sono stati segnalati nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e/o della sorveglianza post-marketing (indicati con \*).

- SOC Infezioni e infestazioni: polmonite\* (non nota), osteomielite\* (non nota), cellulite\* (non nota)
- SOC Patologie vascolari: linfedema (comune), trombosi venosa profonda (non comune), tromboflebite (non comune), ematoma (non comune), trombosi\* (non nota)
- SOC Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: embolia polmonare\* (non nota), emotorace\* (non nota)
- SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: dolore del tessuto cicatriziale (comune), alterazione del colore della pelle (non comune), eritema\* (non nota)
- SOC Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: versamento articolare (molto comune), artralgia (molto comune), tumefazione articolare (molto comune), tendinite (comune), debolezza muscolare (comune), sindrome dolorosa femororotulea (comune), atrofia muscolare (non comune), instabilità articolare (non comune), osteonecrosi (non comune), emartro\* (non nota)
- SOC Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione: dolore (comune), alterazione dell'andatura (comune)
- SOC Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura: distorsione di legamento (comune), complicazioni associate alla sutura (non comune), deiscenza di ferita (non comune)

Le complicanze possibili o potenzialmente possibili che possono interessare il ginocchio a seguito di una procedura chirurgica sono infezioni di ferita, articolari o sistemiche, irritazione o infiammazione della membrana sinoviale (sinovite), irritazione o infiammazione dei legamenti o dei tendini dell'articolazione, febbre, formazione di cicatrici o aderenze dei tessuti molli

dell'articolazione e lesioni o danneggiamento del tessuto cartilagineo sano, del menisco o dei legamenti (ad es. legamento crociato).

#### Notifica di effetti indesiderati sospetti

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online ELViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## Sovradosaggio

Nei casi in cui la dose raccomandata sia stata significativamente superata (fino a 170 sferoidi/cm<sup>2</sup> in una sperimentazione avviata su iniziativa di uno sperimentatore con un periodo di follow-up di 12 mesi), non sono stati osservati effetti negativi.

## Proprietà/effetti

*Codice ATC*

M09AX02

*Meccanismo d'azione*

L'ACI si basa sulla rimozione 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*

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 cm<sup>2</sup>. Venticinque pazienti sono stati trattati con 10 - 30 sferoidi/cm<sup>2</sup> di difetto, 25 con 40 - 70 sferoidi/cm<sup>2</sup> di difetto e 25 con 3 - 7 sferoidi/cm<sup>2</sup> di difetto. La popolazione intention-to-treat (ITT), definita come la totalità dei pazienti per cui è stato possibile produrre un lotto adeguato, era costituita da 73 pazienti. L'età media dei pazienti era di 34 ± 9 anni (fascia di età 19 - 48 anni) con un indice di massa corporea (IMC) medio di 25,2 ± 3,1 (intervallo: 19,0 - 33,2). Di seguito, il miglioramento viene riportato con i valori medi. Le relative deviazioni standard mostrano la variabilità dei valori. In tutti e 3 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 ± 15,2 a 73,4 ± 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 ± 17,6 dopo 18 mesi, 73,8 ± 18,4 dopo due anni, 77,0 ± 17,8 dopo tre anni, 77,1 ± 18,6 dopo quattro anni e 76,9 ± 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) mostrano un miglioramento entro il periodo di tempo compreso tra il mese 3 e il mese 60 dopo il trattamento.

Inoltre, è in corso uno studio clinico multicentrico, prospettico, randomizzato e controllato di fase III. L'obiettivo dello studio è quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di difetti della cartilagine (da 1 a meno di 4 cm<sup>2</sup>) al condilo femorale dell'articolazione del ginocchio con Spherox con il trattamento con microfrattura in un periodo di 5 anni. L'endpoint primario (KOOS globale) è stato testato 24 mesi dopo il trattamento. Sono inoltre state eseguite analisi ad interim dopo 12, 36 e 48 mesi. Verrà condotta un'ulteriore valutazione di follow-up per un massimo di 5 anni per ottenere dati di efficacia a lungo termine sul trattamento con Spherox.

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 ± 9 anni (fascia di età 18-49 anni) con un indice di massa corporea (IMC) medio di 25,8 ± 3,1 (intervallo: 18,2-31,2). Le dimensioni del difetto erano comprese tra 0,5 e 4 cm<sup>2</sup>. I gradi ICRS erano principalmente IV A, seguiti da IIIB e IIIA (56, 23 e 10 pazienti, rispettivamente). Di questi 102 pazienti, 52 sono stati inclusi nella popolazione di pazienti trattati con Spherox, 50 nel gruppo sottoposto a trattamento di microfrattura.

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) è aumentato da 56,6 ± 15,4 al basale a 78,7 ± 18,6 alla visita di follow-up 12 mesi dopo il trattamento, 81,5 ± 17,3 alla visita a 24 mesi ed è ulteriormente migliorato alla visita a 36 mesi, raggiungendo 83,2 ± 14,9 e alla visita a 48 mesi, raggiungendo 84,4 ± 15,8. Per i pazienti trattati mediante microfrattura, il KOOS globale medio è aumentato da 51,7 ± 16,5 a 68,1 ± 18,6 dopo 12 mesi, 72,6 ± 19,5 dopo 24 mesi, 76,3 ± 17,1 dopo 36 mesi e 76,5 ± 18,2 dopo 48 mesi ( $p < 0,0001$  per entrambi i trattamenti). Per quanto riguarda l'analisi tra gruppo, il trattamento con Spherox ha superato il test di non-inferiorità rispetto a quello con microfrattura ( $\Delta$  di 5,7 con limite inferiore del CI uguale a 1,0 alla valutazione a 12 mesi,  $\Delta$  di 6,1 con limite inferiore del CI uguale a 0,4 alla valutazione a 24 mesi,  $\Delta$  di 4,5 con limite inferiore del CI uguale a 1,3 alla valutazione a 36 mesi e  $\Delta$  di 5,5 con limite inferiore del CI uguale a 0,7 dopo 48 mesi, rispettivamente). Non è stata dimostrata una superiorità. I punteggi totali MOCART 3, 12, 18, 24, 36 e 48 mesi dopo il trattamento non differivano in modo sostanziale 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.

Negli studi di fase II e III non sono stati condotti interventi chirurgici fasulli. Dal momento che la microfrattura non è mai stata studiata rispetto a interventi chirurgici fasulli, neanche la superiorità di Spherox è dimostrata rispetto a un intervento chirurgico fasullo.

Per confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Spherox verrà condotto uno studio registrativo.

## Informazioni supplementar

Spherox presenta una variabilità inerente e inevitabile della qualità dei lotti prodotti. Ciò dipende dall'uso di materiale autologo. Ogni lotto viene prodotto a partire dai tessuti del singolo paziente. In alcuni casi, ciò può comportare una qualità insufficiente e quindi il fallimento del prodotto.

## Farmacocinetica

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.

## Dati preclinici

Sferoidi prodotti ex vivo sono stati impiantati nei topi (impianto sottocutaneo di espianiti 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.

## Altre indicazioni

### Incompatibilità

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

### Validità

72 ore

### Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

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.

### Indicazioni per la manipolazione

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 prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale prodotto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## Numero dell'omologazione

66914 (Swissmedic)

## Confezioni

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 periniezione).

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/cm<sup>2</sup>).

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.

## Titolare dell'omologazione

CO.DON Schweiz GmbH, 6304 Zug

## Produttore

CO.DON AG, 14513 Teltow, Germania  
e  
CO.DON AG, 04103 Leipzig, Germania

## Stato dell'informazione

Giugno 2021