

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spherox 10-70 esferoides/cm² suspensão para implantação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

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

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

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

Cada seringa pré-cheia ou aplicador contém um número específico de esferoides de acordo com o tamanho do defeito (10-70 esferoides/cm²) a tratar.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para implantação.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Reparação de defeitos sintomáticos da cartilagem articular do côndilo femoral e da rótula do joelho (grau III ou IV da *International Cartilage, Regeneration & Joint Preservation Society* [ICRS]), com tamanhos de defeito até 10 cm² em adultos e adolescentes com placa de crescimento epifisária fechada na articulação afetada.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

Idosos

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Spherox em crianças e adolescentes com placa de crescimento epifisária ainda aberta na articulação afetada não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para uso intra-articular.

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

O tratamento com Spherox é um procedimento em duas etapas.

Na primeira etapa, tem de se efetuar uma biopsia durante um procedimento cirúrgico (de preferência uma artroscopia ou mini-artrotomia). Durante a artroscopia ou artrotomia o defeito e o tamanho do defeito da cartilagem deve ser determinado com a maior exatidão possível. Após a biopsia, as células da cartilagem serão cultivadas no local de fabrico até formarem esferoides que constituem Spherox. O processo demora cerca de 6 a 8 semanas.

Numa segunda etapa, a implantação tem de ser efetuada durante um procedimento cirúrgico (preferencialmente uma artroscopia ou mini-artrotomia). É necessária uma desbridação da área do defeito. A placa subcondral não deve ser danificada. Os esferoides são fornecidos numa seringa pré-cheia ou num aplicador (comprimento da haste de 150 mm [co.fix 150]). Os esferoides devem ser aplicados uniformemente no leito do defeito e, se necessário, espalhados sobre toda a área do defeito recorrendo a instrumentos cirúrgicos. Os esferoides autoaderem em 20 minutos no leito do defeito. Seguidamente, a ferida cirúrgica pode ser fechada sem qualquer cobertura adicional da área tratada (p. ex. retalho perióstio, matriz) ou qualquer fixação dos esferoides utilizando cola de fibrina. O tratamento de tamanhos de defeito até 10 cm² é elegível para defeitos isolados e para defeitos adjacentes (área combinada).

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de se aplicar os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos para terapêuticas avançadas à base de células. De modo a assegurar a rastreabilidade, o nome, o número de lote do medicamento e o nome do doente tratado devem ser mantidos durante um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Spherox destina-se unicamente para utilização como medicamento autólogo e não pode ser administrado, sob circunstância alguma, a qualquer outro doente que não o dador. Spherox não pode ser administrado se a informação nos rótulos do medicamento e nos documentos de transporte não corresponderem à identidade do doente. O número de encomenda (número do lote) no acondicionamento primário deverá ser também verificado antes da administração.

Gerais

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

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

Precauções de utilização

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

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

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

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

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

A aplicação de Spherox em doentes obesos não é recomendada.

Reabilitação

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

É necessário o cumprimento de um programa de reabilitação adequado após a implantação (especialmente para doentes com distúrbios mentais ou adição).

Casos em que Spherox não pode ser fornecido

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Os antibióticos ou desinfetantes aplicados localmente poderão ter potencial toxicidade na cartilagem articular, pelo que não se recomenda que Spherox entre em contacto direto com essas substâncias.

Nos estudos principais de Spherox, foram excluídos os doentes que estivessem a efetuar tratamento médico com corticosteroides.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O procedimento cirúrgico (i.e., a biopsia ou a implantação de Spherox) terá uma grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Durante o período de reabilitação, a capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode também ser limitada devido à mobilidade reduzida. Por conseguinte, os doentes devem consultar o médico responsável pelo seu tratamento e seguir rigorosamente os seus conselhos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Estão disponíveis informações sobre reações adversas dos principais ensaios clínicos e de um estudo não interventivo em adolescentes, bem como da experiência pós-comercialização. Durante o tratamento com Spherox, poderão ocorrer reações adversas relacionadas com a cirurgia (implantação) ou relacionadas com Spherox.

Tabela de reações adversas

As reações adversas relacionadas com Spherox são apresentadas em função da classe de sistemas de órgãos e da frequência na Tabela 1 abaixo: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Efeitos indesejáveis relacionados com Spherox

Classe de sistemas de órgãos (SOC)	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Raros	Celulite Osteomielite
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Edema da medula óssea Derrame articular Artralgia Edema articular
	Pouco frequentes	Condromalácia Barulho articular Bloqueio articular Quisto sinovial Condropatia Sinovite Corpo solto na articulação
	Raros	Osteocondrose Osteonecrose Formação de osteófitos Artrite infecciosa
	Desconhecida	Artrofibrose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Dor
	Pouco frequentes	Perturbação da marcha
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Hipertrofia Perda do enxerto
	Raros	Delaminação do enxerto Infeção no local do implante Inflamação de impacto da gordura infrapatelar

Descrição de reações adversas selecionadas

Delaminação do enxerto

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

Hipertrofia

Pode ocorrer uma hipertrofia sintomática no local de implante durante o tratamento com Spherex, resultando em dor.

Reações adversas relacionadas com o procedimento cirúrgico:

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

- SOC Infeções e infestações: pneumonia (desconhecida)
- SOC Vasculopatias: linfedema (pouco frequente), tromboflebite (raro), trombose venosa profunda (pouco frequente), hematoma (raro)
- SOC Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: embolia pulmonar (pouco frequente)
- SOC Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: dor na cicatriz (pouco frequente)
- SOC Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: derrame articular (frequente), artralgia (frequente), edema articular (frequente), tendinite (pouco frequente), fraqueza muscular (pouco frequente), síndrome de dor patelofemoral (pouco frequente), osteonecrose (raros), sinovite (pouco frequente), corpo solto na articulação (pouco frequente)

- SOC Perturbações gerais e alterações no local de administração: dor (frequente), perturbação da marcha (pouco frequente), desconforto (muito raros)
- SOC Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações: entorse do ligamento (pouco frequente), complicação relacionada com a sutura (raro), deiscência da ferida (raro)

As reações adversas registadas relacionadas com o medicamento e com a cirurgia foram, na sua maioria, de natureza não grave.

População pediátrica

Em geral, as reações adversas em doentes pediátricos foram semelhantes em termos de frequência e tipo às que foram observadas em doentes adultos

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Em casos em que a dose recomendada foi significativamente excedida (até 170 esferoides/cm² num ensaio iniciado pelo investigador com um período de seguimento de 12 meses), não foram observados efeitos negativos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia clínica

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

Spherox foi analisado num ensaio clínico de fase II, prospetivo, aleatorizado, não controlado, sem ocultação e multicêntrico que incluiu 75 doentes com defeitos cartilagíneos focais (grau III ou IV da ICRS) no joelho com um tamanho de defeito de 4-10 cm². Vinte e cinco doentes foram tratados com 10-30 esferoides/cm² de defeito, 25 com 40-70 esferoides/cm² de defeito e 25 com 3-7 esferoides/cm² de defeito. A população com intenção de tratar (ITT) era composta por 73 doentes, A idade média dos doentes foi de 34 anos (intervalo de 19 a 48 anos) com um índice de massa corporal (IMC) médio de 25,2. Em todos os três grupos posológicos foi possível observar uma melhoria significativa ($\alpha < 0,05$) da pontuação KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) após 12, 24, 36, 48 e 60 meses em comparação com o período anterior ao tratamento. Para «todos os grupos posológicos», a KOOS global média aumentou no primeiro ano após o tratamento de $57,0 \pm 15,2$ para $73,4 \pm 17,3$ numa escala de 0 (o

pior) a 100 (o melhor) e continuou a aumentar ligeiramente, atingindo $74,6 \pm 17,6$ após 18 meses, $73,8 \pm 18,4$ após dois anos, $77,0 \pm 17,8$ após três anos, $77,1 \pm 18,6$ após quatro anos e $76,9 \pm 19,3$ no seguimento final após cinco anos. As alterações em cada grupo posológico foram de magnitude semelhante e as três análises entre grupos (aos pares) não revelaram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Outras pontuações dos doentes, p. ex. a pontuação do *International Knee Documentation Committee* (IKDC; avaliação subjetiva do joelho) e a pontuação de Lysholm, também demonstraram uma melhoria significativa após 12, 24, 36, 48 e 60 meses em comparação com o valor anterior ao tratamento.

Os resultados de imagiologia por ressonância magnética (IRM) de acordo com o sistema de pontuação *Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue* (MOCART) (0 = pior resultado; 100 = melhor resultado) demonstraram uma melhoria nos primeiros 60 meses de $59,8$ na Consulta 2 (3 meses após o tratamento) até $75,0$ pontos no grupo de doentes tratados com 3-7 esferoides/cm² de defeito, de $64,5$ na Consulta 2 até $76,4$ pontos no grupo posológico de 10-30 esferoides/cm² de defeito, e de $64,7$ na Consulta 2 até $73,6$ pontos no grupo posológico de 40-70 esferoides/cm² de defeito.

Além disso, foi conduzido um ensaio clínico controlado de fase III, multicêntrico, prospetivo e aleatorizado. O objetivo do estudo consistia em comparar a eficácia e segurança do tratamento de defeitos cartilágneos (1 a menos de 4 cm²) no côndilo femoral da articulação do joelho com Spherox e do tratamento por microfratura ao longo de um período de 5 anos. Os dados de eficácia centrais basearam-se numa análise intercalar aos 12 meses após o tratamento. Foi efetuada uma avaliação estatística adicional 24, 36, 48 e 60 meses após o tratamento.

Os grupos de tratamento foram equilibrados relativamente ao tamanho, à demografia e ao contexto da doença. A população da análise abrangeu 102 doentes (41 mulheres, 61 homens) com média de idades de 37 anos (intervalo de 18 a 49 anos) com um índice de massa corporal (IMC) médio de 25,8. Os tamanhos dos defeitos variavam de 0,5 a 4 cm². Os graus da ICRS eram principalmente IV A, seguido por IIIB e IIIA (56, 22 e 10 doentes, respetivamente). Nenhum dos doentes tinha recebido tratamento anterior com microfratura para as suas lesões menos de um ano antes da seleção.

A avaliação da «KOOS global» para a população ITT mostrou que ambos os tratamentos originavam uma melhoria estatisticamente significativa em relação ao momento basal (dia anterior à artroscopia). Para os doentes tratados com Spherox, a KOOS global média (escala de 0-100 \pm DP) aumentou de $56,6 \pm 15,4$ no momento basal para $81,5 \pm 17,3$ 24 meses após o tratamento. Para os doentes tratados por microfratura, a KOOS global média aumentou de $51,7 \pm 16,5$ para $72,6 \pm 19,5$ após 24 meses ($p < 0,0001$ para ambos os grupos de tratamento). Relativamente à análise entre grupos, o tratamento com Spherox passou no teste de não inferioridade em comparação com a microfratura (Δ de 6,1 com o limite inferior do IC igual a -0,4 na avaliação dos 24 meses).

Os resultados em pontos temporais posteriores foram consistentes com estes achados. Ao fim de 60 meses de seguimento, a KOOS global foi $84,5 \pm 16,1$ após o tratamento com Spherox em comparação com $75,4 \pm 19,6$ após a microfratura. As pontuações totais MOCART aos 3, 12, 18, 24 até 60 meses após o tratamento não diferem significativamente entre os dois grupos de tratamento.

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

População pediátrica

Spherox foi analisado num estudo de vigilância não interventivo, sem ocultação, multicêntrico em 60 doentes adolescentes com placas de crescimento epifisárias fechadas, com 15 a < 18 anos de idade, com defeitos focais na cartilagem (grau ICRS III ou IV) do joelho, com um tamanho do defeito de 0,75 - 12,00 cm². A idade média do doente era de 16,5 anos (intervalo de 15 a 17 anos) com um índice de massa corporal (IMC) médio de 23,9. O tempo de seguimento médio (DP), definido como o intervalo entre a data da implantação e a data da visita de seguimento, conforme documentado pelo médico, foi de 48,4 (19,5) meses. A pontuação KOOS global média (DP) na população pediátrica no seguimento foi de 75,5 (18,2). Os resultados da RM, de acordo com o sistema de pontuação MOCART (0 = resultado pior; 100 = resultado melhor) no seguimento foi em média (DP) de 74,9 (18,5) e variou entre um mínimo de 30 a um máximo de 100.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

72 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

Não expor a radiação.

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

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

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

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

A seringa pré-cheia é composta por um *luer lock*, um anel de selagem e uma tampa de cobertura. É embalada num tubo estéril com uma tampa roscada e é, além disso, envolvida por uma bolsa extra. Todas as partes da seringa pré-cheia são feitas de polipropileno, sendo o anel de selagem feito de

isopreno. O óleo de silicone atua como lubrificante. A seringa pré-cheia é fornecida com um dispositivo de aplicação (cânula ou haste de filtro incorporada).

Apresentações

O número de unidades de acondicionamento primário fornecidas depende do tipo da unidade de acondicionamento primário e do número de esferoides necessários para o tamanho de defeito específico (10-70 esferoides/cm²).

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento:

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

Os esferoides remanescentes não devem ser conservados para aplicação posterior.

Qualquer medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Spherox (resíduos sólidos ou líquidos) devem ser manuseados e eliminados como sendo resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as exigências locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CO.DON GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig
Alemanha

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

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

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

Data da primeira autorização: 10 de julho de 2017
Data da última renovação: 29 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
ALEMANHA

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow
ALEMANHA

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

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

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

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

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

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

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO EXTERNO

Bolsa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spherox 10-70 esferoides/cm² suspensão para implantação
Esferoides de condrócitos humanos autólogos associados por matriz

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

Este medicamento contém um número específico de esferoides de condrócitos humanos autólogos associados por matriz de acordo com o tamanho do defeito (10-70 esferoides/cm²).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente: cloreto de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão para implantação.

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

No caso da seringa como unidade de acondicionamento primário:

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso intra-articular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Este medicamento contém células humanas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

TUBO PARA SISTEMA DE APLICAÇÃO CO.FIX 150 MM OU SERINGA

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

Spherox 10–70 esferoides/cm² suspensão para implantação

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso intra-articular

3. PRAZO DE VALIDADE

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

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

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

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

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

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SISTEMA DE APLICAÇÃO CO.FIX 150 MM OU SERINGA

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

Sistema de aplicação co.fix 150 mm:

Spherox 10–70 esferoides/cm² suspensão para implantação

Seringa:

Spherox 10–70 esferoides/cm² suspensão para implantação

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso intra-articular

3. PRAZO DE VALIDADE

Sistema de aplicação co.fix 150 mm:

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

Seringa:

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

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

{Número do lote}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

{Número de esferoides} esferoides

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Spherox 10-70 esferoides/cm² suspensão para implantação Esferoides de condrócitos humanos autólogos associados por matriz

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Spherox e para que é utilizado

Spherox é um medicamento utilizado para **reparar danos na cartilagem do joelho** em adultos e adolescentes cujos ossos na articulação pararam de crescer. A cartilagem é uma camada dura, suave, no interior das suas articulações, nas extremidades dos ossos. Protege os ossos e permite que as articulações funcionem bem. Spherox é utilizado em adultos ou adolescentes cujos ossos pararam de crescer, quando a cartilagem do joelho é danificada, por exemplo, por um traumatismo agudo, como uma queda ou desgaste prolongado devido a um apoio incorreto do peso sobre a articulação. Spherox é utilizado para tratar defeitos com um tamanho até 10 cm².

Spherox é composto por esferoides. Um esferoide assemelha-se a uma pequena pérola feita de células de cartilagem e material cartilágneo derivado do seu próprio corpo. Para produzir os esferoides, é retirada uma pequena amostra de cartilagem de uma das suas articulações durante uma pequena cirurgia, a qual é feita crescer no laboratório para produzir o medicamento. Os esferoides são implantados cirurgicamente na área de cartilagem danificada e aderem ao local danificado. Espera-se então que reparem a lesão com cartilagem saudável e funcional ao longo do tempo.

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

Não utilize Spherox se

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

Advertências e precauções

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

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

Após o tratamento, pode ocorrer hemorragia para o interior da articulação do joelho e, possivelmente, para a zona circundante, especialmente se tiver uma tendência aumentada para sangrar ou se não tiver sido possível parar por completo uma hemorragia durante o tratamento. O médico irá verificar antecipadamente se existe o risco de poder vir a sangrar após o tratamento. Nesse caso, receberá um medicamento para diminuir o risco de hemorragia após tratamento.

Programa de reabilitação

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

Outros casos nos quais Spherox não pode ser administrado

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

Crianças e adolescentes

Spherox **não será utilizado** em crianças ou adolescentes cujos ossos na articulação do joelho não tiverem parado de crescer.

Outros medicamentos e Spherox

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. Como utilizar Spherox

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

O tratamento com Spherox é um procedimento de duas etapas:

Consulta 1:

Avaliação dos danos na cartilagem, colheita de amostra e de sangue

Na primeira consulta, o médico irá examinar os danos na cartilagem do seu joelho durante uma intervenção exploratória. Geralmente, isto é feito por meio de cirurgia guiada através de incisões (cortes) muito pequenas, utilizando um instrumento especial para examinar o interior do joelho (artroscopia).

Se Spherox for apropriado para si, o médico irá retirar uma pequena **amostra de cartilagem da sua articulação**. É muito provável que esta seja retirada do mesmo joelho que tem de ser tratado. As células da sua cartilagem são extraídas desta amostra num laboratório e, depois, são feitas crescer para produzir os esferoides que constituem Spherox. O processo leva cerca de 6 a 8 semanas.

Consulta 2:

Implantação de Spherox

Spherox é implantado na zona danificada da cartilagem no joelho durante uma segunda intervenção. Isto também poderá ser efetuado por meio de cirurgia guiada.

Reabilitação

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

Muito importante: siga cuidadosamente as recomendações do seu médico ou fisioterapeuta. O risco de insucesso do tratamento poderá aumentar se não **seguir o seu programa de reabilitação**.

Tenha muito cuidado quando fletir e colocar peso na sua articulação tratada. Durante o período de reabilitação, a quantidade de peso que pode colocar na articulação irá aumentar gradualmente. O quão rápido isto irá ocorrer depende, por exemplo, do seu peso corporal e da extensão dos danos na cartilagem. Dependendo do estado da articulação do joelho tratado, poderá ter de utilizar uma joelheira.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis que surgem após a implantação de Spherox estão relacionados sobretudo com a cirurgia. Estes efeitos indesejáveis registados, causados pelo medicamento ou pela cirurgia, não foram, na maioria dos casos, graves.

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

- hipersensibilidade (alergia) (pode ocorrer um ou mais dos seguintes sintomas: vermelhidão na pele, inchaço da zona tratada, tensão arterial baixa, dificuldade em respirar, língua ou garganta inchada, pulsação fraca e acelerada, enjoo, vómitos, diarreia, tonturas, desmaio, febre);
- coágulo sanguíneo numa veia (pode ocorrer um ou mais dos seguintes sintomas: inchaço na perna, dor, aumento do calor na perna).

Outros efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- acumulação de líquido no joelho
- dor no joelho
- inchaço no joelho
- acumulação de líquido em excesso na medula óssea
- dor

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- aumento do tamanho das células da cartilagem, amolecimento da cartilagem. *Pode notar sintomas como, por exemplo, inchaço ou dor nos tecidos em torno do joelho.*
- estalidos no joelho
- bloqueio articular no joelho
- perturbação da marcha
- aglomerado tecidual que pode ocorrer no joelho, fragmento de cartilagem ou osso que flutua livremente no espaço da articulação do joelho. *Pode notar sintomas como, por exemplo, inchaço acentuado indolor do joelho tratado, dor súbita ou problemas em mover o joelho tratado.*
- as células da cartilagem de Spherox não sobrevivem e não crescem
- qualquer dano na articulação do joelho
- afeção ligamentar
- inflamação do tendão
- fraqueza muscular
- dor na frente do joelho ou rótula
- inchaço na perna tratada devido ao fluxo obstruído do líquido tecidual através dos vasos linfáticos
- dor na cicatriz
- bloqueio de um vaso sanguíneo no pulmão
- inflamação da camada interna da cápsula da articulação

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- afeção de formação óssea, morte de tecido ósseo, formação óssea fora do esqueleto. *Pode notar sintomas como, por exemplo, inchaço ou dor nos tecidos em torno do joelho.*
- infecção no local de implantação
- inflamação da articulação do joelho causada por bactérias ou fungos
- descolamento parcial ou total do tecido por baixo do osso e da cartilagem circundante
- inflamação da medula óssea causada por bactérias ou fungos
- inflamação da pele e/ou dos tecidos moles causada por bactérias ou fungos
- dor abaixo da rótula devido a inflamação dos tecidos moles
- inflamação das veias combinada com a formação de um coágulo sanguíneo localizado perto da superfície da pele (sintomas: p. ex., vermelhidão e/ou ardor na pele ao longo da veia, sensibilidade, dor)
- complicação na cicatrização na zona do tratamento
- reabertura de uma ferida cicatrizada
- nódulos negros

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas

- desconforto

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada

- formação de um excesso de tecido cicatrizado na articulação do joelho e/ou à volta dos tecidos moles
- infeção nos pulmões

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Spherox

Este medicamento será cuidadosamente conservado pela equipa médica no hospital onde o medicamento lhe será administrado e as instruções de conservação do mesmo são as seguintes:

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

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

Não congelar. Não expor a radiação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Spherox

- A substância ativa de Spherox são esferoides que consistem em células de cartilagem e material cartilagíneo derivado do seu próprio corpo.
Spherox contém 10-70 esferoides por cm² do defeito da cartilagem.
- O outro componente é cloreto de sódio, utilizado como solução de transporte.

Qual o aspeto de Spherox e conteúdo da embalagem

Suspensão para implantação.

Spherox contém esferoides, que consistem em células cartilagíneas vivas com uma parte não celular para a reparação dos defeitos cartilagíneos. Os esferoides assemelham-se a pequenas pérolas brancas a amareladas. São transportados numa solução transparente e incolor. Spherox é fornecido ao médico num recipiente pronto para a aplicação. O recipiente pode ser uma seringa ou um sistema especial de aplicação designado «co.fix», que é um cateter (tubo estreito) com um comprimento da haste de 150 mm.

O aplicador co.fix 150 é embalado num tubo estéril e é, além disso, envolvido por uma bolsa extra.

A seringa pré-cheia é embalada num tubo estéril e é, além disso, envolvida por uma bolsa extra.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

CO.DON GmbH
Warthestraße 21
14513 Teltow, Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

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