

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ChondroCelect 10.000 células/microlitro suspensión para implantación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Condrocitos autólogos, viables y caracterizados, expandidos *ex vivo*, que expresan proteínas marcadoras específicas.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de producto contiene 4 millones de condrocitos humanos autólogos en 0,4 ml de suspensión celular, lo que equivale a una concentración de 10.000 células/microlitro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para implantación.

Antes de la resuspensión, las células están sedimentadas en el fondo del vial donde forman una capa de color blanquecino y el excipiente es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [ICRS]) en adultos. Pueden existir lesiones cartilagosas asintomáticas concomitantes (grado I ó II de la ICRS). La demostración de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado en pacientes con lesiones de entre 1-5cm².

4.2 Posología y forma de administración

ChondroCelect debe ser administrado por un cirujano especializado y está restringido exclusivamente a uso hospitalario. ChondroCelect está destinado sólo para uso autólogo y su administración requiere desbridamiento (preparación del lecho de la lesión), sellado físico de la lesión (colocación de una membrana biológica, preferiblemente de colágeno) y rehabilitación.

Posología

La cantidad de células que hay que implantar depende del tamaño (superficie en cm²) de la lesión del cartílago. Cada producto contiene una dosis de tratamiento individual con el número suficiente de células para tratar el tamaño de lesión predefinido, medido en el momento de obtener la biopsia. La dosis recomendada de ChondroCelect es de 0,8 a 1 millón de células/cm², lo que equivale a entre 80 y 100 microlitros del producto por cm² de lesión.

Población de edad avanzada

El uso de ChondroCelect no se ha estudiado en este grupo de edad.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes (menores de 18 años). Por consiguiente, ChondroCelect no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Para implantación.

ChondroCelect está indicado sólo para reparación autóloga de cartílago y se administra a los pacientes mediante un procedimiento de implantación de condrocitos autólogos (ICA).

La implantación de ChondroCelect debe realizarse durante una artrotomía en condiciones estériles y requiere tanto la preparación del lecho de la lesión como un sellado (membrana biológica) para fijar el implante. Se tiene que conseguir la hemostasia completa de la articulación antes de la fijación de la membrana y la implantación celular. Durante el procedimiento ACI (implante de condrocitos autólogos) es importante asegurar un buen contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso, pues dicho contacto es de importancia crucial para la regeneración óptima del tejido. En ensayos clínicos realizados con ChondroCelect se ha utilizado un colgajo de periostio como membrana biológica. Las publicaciones científicas han demostrado que pueden usarse membranas de colágeno comercializadas como alternativa al periostio en los procedimientos de ICA. Ahora bien, ChondroCelect no se ha evaluado en combinación con membranas de colágeno en ensayos clínicos, aunque sí se ha utilizado una membrana comercializada en pacientes tratados con ChondroCelect en un programa de uso compasivo. Los datos de seguridad obtenidos en estos pacientes no indican ningún problema específico de seguridad y confirman una incidencia de hipertrofia menor que la sugerida en la bibliografía científica para el uso de membranas de colágeno frente a periostio.

Una variante técnica del procedimiento ACI es el método de cultivo celular, en el que las células se siembran en una membrana de colágeno antes de la implantación. En esta técnica es necesaria una buena fijación mediante sutura de los bordes de la membrana de colágeno para garantizar un contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso. No se recomienda el uso de pegamento de fibrina en lugar de suturas para sujetar el implante.

La implantación debe ir seguida de un programa de rehabilitación adecuado durante aproximadamente un año, según la recomendación del médico (ver sección 4.4).

En el manual del usuario de ChondroCelect se describen todos los detalles técnicos sobre los procedimientos asociados a esta técnica de implantación.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o al suero bovino.

ChondroCelect no debe utilizarse en caso de osteoartritis avanzada de rodilla.

Pacientes con placa de crecimiento epifisario femoral que no esté totalmente cerrada

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generalidades

ChondroCelect es un producto autólogo y en ningún caso debe ser administrado a otros pacientes.

El tratamiento debe aplazarse temporalmente en pacientes con antecedentes recientes o síntomas agudos de infección ósea o articular hasta que se confirme su recuperación.

Precauciones de empleo

Los problemas concomitantes de rodilla, como artrosis temprana, osteocondritis disecante (OCD), inestabilidad de la rodilla, lesiones cartilaginosas en otros lugares distintos al cóndilo femoral, lesiones de los ligamentos de la rodilla o del menisco, defectos de alineación en varo o en valgo (distribución anormal del peso en la rodilla) y artropatía inflamatoria, son factores que pueden complicar el cuadro. En el ensayo clínico pivotal de ChondroCelect, no se administró el tratamiento a pacientes con estos problemas concomitantes de rodilla. En la medida de lo posible, estos problemas deben corregirse antes o, como muy tarde, en el momento de la implantación de ChondroCelect.

Durante el ensayo clínico pivotal no se observó influencia alguna del índice de masa corporal (IMC) en el resultado, pero los datos bibliográficos indican que un IMC superior a 30 puede afectar negativamente el éxito del procedimiento.

Rehabilitación

Tras la implantación, el paciente debe seguir un programa de rehabilitación adecuado y reanudar la actividad física según las recomendaciones del médico. Se han preparado una serie de instrucciones para una rehabilitación adecuada en función de la localización y el tamaño de la lesión y del perfil del paciente. Una actividad demasiado temprana y enérgica puede comprometer el prendimiento del injerto y la duración del beneficio clínico de ChondroCelect. Por tanto, la rodilla intervenida debe protegerse según las recomendaciones descritas en el programa de rehabilitación para evitar lesiones precoces que puedan conducir al fracaso del injerto.

En el manual de usuario de ChondroCelect se proporcionan datos e información sobre el programa de rehabilitación adecuado.

Casos en los que no puede utilizarse ChondroCelect

En ciertos casos, es posible que los condrocitos originales del paciente no sean expandibles, o que no se cumplen los criterios para la liberación del producto, debido a una biopsia de calidad deficiente, a las características del paciente o a un fallo en la fabricación. Puede ocurrir, por tanto, que sea imposible fabricar ChondroCelect. El cirujano será informado lo antes posible y tendrá que buscar un tratamiento alternativo para ese paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los procedimientos de ICA suelen utilizarse adhesivos de fibrina para sellar los márgenes exteriores y mejorar la estanqueidad el compartimento de la membrana biológica utilizada para cubrir la lesión. No se recomienda emplear un pegamento de fibrina dentro del lecho defectuoso del cartílago, ya que el resultado puede ser considerablemente peor (ver sección 5.3). Los adhesivos tisulares de fibrina difieren notablemente en su composición cuantitativa y cualitativa. Se han realizado estudios de interacciones *in vitro* con un adhesivo de fibrina ya comercializado que contiene aprotinina (un inhibidor de la fibrinólisis de origen bovino). Estos estudios han demostrado que el empleo de este tipo de adhesivo de fibrina con ChondroCelect es seguro. No se han realizado estudios de interacciones con otros tipos de adhesivos de fibrina. Sin embargo, el uso concomitante de otro tipo de adhesivo de fibrina con un inhibidor sintético de la fibrinólisis (ácido tranexámico) en el ensayo clínico pivotal no mostró ningún problema de seguridad.

Los analgésicos deben usarse conforme a las recomendaciones del cirujano responsable.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de condrocitos autólogos en mujeres embarazadas.

Los estudios convencionales de toxicidad para la reproducción y desarrollo no se consideran relevantes, dada la naturaleza y las indicaciones clínicas de este tratamiento con células autólogas.

ChondroCelect se utiliza para reparar lesiones del cartílago de la rodilla y se implanta con el procedimiento de ICA durante cirugía abierta de rodilla, por lo que no se debe usar durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos relativos al uso de ChondroCelect durante la lactancia. Dada la naturaleza local de ChondroCelect no se prevén reacciones adversas en el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia tras considerar los posibles beneficios del tratamiento para la madre y el posible riesgo para el niño.

Fertilidad

No hay datos relativos a los posibles efectos del tratamiento con ChondroCelect en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la naturaleza quirúrgica del procedimiento, la influencia de la implantación de ChondroCelect sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Durante el período de rehabilitación posterior al tratamiento con ChondroCelect, los pacientes deben acudir al médico que les esté tratando y seguir exactamente sus indicaciones.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser limitada durante el período de rehabilitación.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante un ensayo clínico aleatorizado y controlado en la población diana, 51 pacientes recibieron tratamiento con ChondroCelect. En estos pacientes se utilizó un colgajo perióstico para fijar el implante.

Se observaron reacciones adversas en el 78,4 % de los pacientes durante un período de seguimiento postoperatorio de 36 meses.

Con relación a ChondroCelect:

- artralgia
- hipertrofia del cartílago
- crepitación articular
- derrame sinovial
- fracaso del tratamiento
- deslaminación

Las reacciones adversas que se incluyen son las más frecuentes, entre ellas, el fracaso del tratamiento y la deslaminación son las más graves.

Con relación a una intervención quirúrgica en la rodilla

- inflamación articular (posoperatoria)
- artralgia
- pirexia
- artrofibrosis
- menor amplitud de movimiento de la rodilla

La mayoría de las reacciones adversas notificadas eran esperadas al estar relacionadas con la cirugía abierta de rodilla. Estas reacciones fueron en general leves y desaparecieron en las semanas siguientes a la intervención quirúrgica.

Tabla de reacciones adversas

Se incluyen según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	$\geq 1/10$	de $\geq 1/100$ a $<1/10$	de $\geq 1/1.000$ a $<1/100$

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes de $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda, hematoma, flebitis superficial	Embolia grasa, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Apnea	Embolia pulmonar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Ineficacia del medicamento, alteración de la marcha, problemas de cicatrización, hipersensibilidad en el lugar del implante, edema periférico, pirexia	Atrofia, molestias, lesión granulomatosa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Complicación del injerto, deslaminación del injerto, lesión del cartilago, lesión, lesión articular, reacción en el lugar del procedimiento	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, hipertrofia cartilaginosa, crepitación articular, inflamación articular	Artrofibrosis, reducción de la amplitud del movimiento articular, derrame sinovial, bloqueo articular, artritis artropatía, quiste óseo, inflamación ósea, bursitis, condropatía, exostosis, hemartrosis, inestabilidad articular, rigidez articular, cuerpo suelto en la articulación, reducción de la movilidad, atrofia muscular, artrosis quiste sinovial, sinovitis, trastorno tendinoso, tendinitis	Condromalacia, gonartrosis
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía autonómica, síndrome de dolor regional complejo, dolor en la extremidad,	Hiperestesia, migraña, fotofobia, accidente isquémico

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes de $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
		neuropatía periférica, síncope, síntoma de Trendelenburg	transitorio
Exploraciones complementarias		Artroscopia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Infección de la herida, erisipela, eritema, cicatriz hipertrófica, complicación de la herida posoperatoria, prurito, dolor en la cicatriz, dehiscencia de la herida, supuración de la herida	Prurito en la cicatriz
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	

Descripciones de las reacciones adversas seleccionadas

Artrofibrosis

En el programa de uso compasivo se observó una mayor incidencia de artrofibrosis y reducción de la amplitud del movimiento articular en el subgrupo de pacientes con lesión rotuliana (8,2 % y 13,1 % respectivamente) frente a los pacientes con lesiones no rotulianas (0,6 % y 2,6 % respectivamente).

Hipertrofia del cartilago

En la mayoría de los 370 pacientes incluidos en el programa de uso compasivo, se utilizó una membrana de colágeno en lugar de un colgajo perióstico para sellar la lesión. Según la bibliografía actual, la incidencia de hipertrofia cartilaginosa puede reducirse empleando una membrana de colágeno para cubrir el lugar de la lesión, en lugar de un colgajo perióstico (Gooding y cols., 2006; Niemeyer y cols, 2008). Cuando se utilizó una membrana de colágeno para sellar el lugar de la lesión tras la aplicación de ChondroCelect, se observó que la incidencia de hipertrofia cartilaginosa era del 1,8 %, frente al 25 % obtenido en el ensayo controlado y aleatorizado.

Se ha notificado *sinovitis y lesiones en el hueso subcondral* en modelos animales y existen posibles riesgos con el uso de ChondroCelect.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos para enfermedades del sistema músculo-esquelético, código ATC: M09AX02

No se han realizado estudios farmacodinámicos convencionales de ChondroCelect.

Eficacia clínica

La eficacia de ChondroCelect se evaluó en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado (TIG/LEY/01/2000) y en los dos primeros años de su fase de extensión de 4 años (TIG/LEY/01/2000EXT). Se comparó ChondroCelect frente al procedimiento de microfracturas para la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago de los cóndilos femorales de la rodilla. Cincuenta y un pacientes recibieron tratamiento con ChondroCelect y 61 mediante el procedimiento de microfracturas. Los pacientes con edades comprendidas entre 18 y 50 años que presentaban una lesión sintomática única del cartílago de los cóndilos femorales de entre 1 y 5 cm² cumplían los criterios de inclusión. Los pacientes podían no haber recibido ningún tratamiento previo o haberse sometido a una artroscopia o a otro procedimiento quirúrgico de reparación previo. Se excluyó a los pacientes con lesión del cartílago femororrotuliano, OCD, una profundidad de lesión mayor de 0,5 cm, trasplante previo de menisco, mosaicoplastia previa y microfractura previa (en los 12 meses anteriores). Los pacientes debían acceder a participar activamente en un protocolo estricto de rehabilitación y en un programa de seguimiento.

La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión de rodilla era ligeramente mayor en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas (2,0 años frente a 1,6 años). Un mayor número de pacientes en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas se había sometido a una operación previa de rodilla (88 % frente al 77 %). En el grupo de ChondroCelect, el 77 % de los pacientes presentaba una lesión del cóndilo medial y el 23 %, del cóndilo lateral.

La exploración histológica de la biopsia a los 12 meses de la reparación indicó una reparación estructural superior en el grupo de ChondroCelect que en el grupo de microfracturas. Hubo una mejora continua de hasta 36 meses en la medida de la variable clínica KOOS (puntuación en la escala de valoración de la artrosis y las lesiones de rodilla) en los dos grupos de tratamiento. El beneficio estimado era mayor en el grupo de ChondroCelect pero el resultado no era estadísticamente significativo. En este punto temporal, se evaluó a 41 pacientes del grupo de ChondroCelect y a 49 del grupo de microfracturas. Los pacientes que hacía menos de 3 años que presentaban síntomas (n=27 en el grupo de ChondroCelect y n=32 en el grupo de las microfracturas) fueron los que más se beneficiaron de ChondroCelect. En cuanto a los pacientes en los que había transcurrido más tiempo desde la aparición de los síntomas, no se observó ninguna diferencia aparente entre los dos grupos. En 2 de los 51 pacientes fue necesario reoperar la lesión tratada debido a la deslaminación del injerto o por aflojamiento de periostio en los 36 meses siguientes a la implantación de ChondroCelect, frente a 7 de los 61 pacientes tratados con microfracturas, que generalmente mostraron una reparación insuficiente o inadecuada del cartílago.

Tras el periodo de seguimiento de 5 años, se evaluaron 37 pacientes del grupo de ChondroCelect y 40 del grupo de microfracturas. En general, después de 36 meses hasta 60 meses después del tratamiento se mantuvo el efecto beneficioso clínicamente relevante del implante de ChondroCelect observado en la situación basal. En ese tiempo no se observaron diferencias estadísticamente significativas de los beneficios clínicos entre los grupos de ChondroCelect y de microfractura. En el subgrupo de pacientes con aparición reciente de síntomas (< 3 años) el beneficio clínico de ChondroCelect en comparación con la microfractura fue significativamente mayor, lo que confirma los resultados después de 36 meses de tratamiento. En pacientes con aparición más tardía de los síntomas, los dos tratamientos exhibieron idéntica eficacia. Siete pacientes tratados con ChondroCelect necesitaron una reintervención, en comparación con 10 del grupo de microfractura. La falta de eficacia del tratamiento en el grupo de ChondroCelect estuvo generalmente relacionada con la exfoliación del injerto.

Los pacientes con lesiones de tamaño superior a 5 cm² han recibido tratamiento únicamente dentro del programa de uso compasivo. Los datos de seguridad obtenidos en estos pacientes no indican ningún problema específico de seguridad. En el futuro se obtendrán más datos clínicos en pacientes con lesiones de mayor tamaño.

Dieciséis pacientes menores de 18 años han sido tratados con ChondroCelect en el programa de uso compasivo. No se han observado problemas de seguridad específicos en estos pacientes. Si tras la evaluación de la relación beneficio/riesgo, el cirujano responsable considera adecuado tratar con este medicamento a pacientes menores de 18 años, deberá prestarse atención especial para confirmar que la placa de crecimiento está totalmente cerrada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El producto se implanta localmente.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos sobre la implantación de condrocitos expandidos en ganado caprino y en ratones no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

En los estudios realizados en cabras, se observaron signos leves de sinovitis en la mayoría de los animales, incluidos los controles, 10 semanas después de la operación. La inflamación remitió con el tiempo y los parámetros volvieron a sus valores basales, persistiendo sólo algunos signos muy leves y locales de sinovitis en unos pocos animales. Aunque se cree que estas reacciones están principalmente relacionadas con la intervención quirúrgica, no se puede descartar del todo una posible influencia de los condrocitos expandidos.

En la mayoría de los animales de un estudio realizado en ovejas, se observó penetración de las células trasplantadas en el hueso subcondral; en dos de estos casos se observó penetración completa en la médula ósea subyacente. Este hallazgo podría estar relacionado con la incapacidad para lograr un apoyo gradual sin carga después de la intervención quirúrgica en estos modelos y, por tanto, no puede extrapolarse directamente a la situación humana.

Una variante técnica del procedimiento ACI es el método de cultivo celular, en el que las células se siembran en una membrana de colágeno antes de la implantación. Un estudio preclínico con el modelo ortotópico de cabra demostró que esta técnica ofrecía resultados comparables a los de la técnica Brittberg, siempre que se procure una buena fijación mediante sutura de los bordes de la membrana de colágeno. El uso de pegamento de fibrina en el lecho defectuoso en lugar de suturas para sujetar el implante arrojó unos resultados no óptimos que sugerían la necesidad de contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (con aminoácidos, vitaminas, sales e hidratos de carbono).

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

48 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15°C y 25°C.

No refrigerar o congelar.

Conservar el vial del producto dentro del tubo Falcon en el envase exterior con cierre de rosca de plástico para protegerlo de la luz y de la contaminación bacteriana/fúngica.

No irradiar.

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

ChondroCelect se presenta como una dosis de tratamiento individual (tubo Falcon) contenida en 1 a 3 viales de vidrio tipo I de 1 ml. Cada vial contiene 0,4 ml de suspensión de condrocitos humanos autólogos y está cerrado con un tapón de clorobutilo y un precinto de aluminio.

Los viales se introducen en un tubo Falcon estéril con tapón de rosca de plástico.

El tubo Falcon se coloca en un envase exterior con tapón de rosca de plástico junto con los materiales quirúrgicos (jeringa estéril de 1 ml, catéter intravenoso de calibre 18 y dos juegos de suturas Vicryl 6.0) y un monitor de temperatura.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

ChondroCelect está indicado sólo para uso autólogo. Antes de su implantación, compruebe que el nombre del paciente se corresponde con la identificación del paciente/donante que figura en la documentación enviada y en el vial del producto.

Antes de la administración de ChondroCelect, el vial debe golpearse suavemente para resuspender las células.

ChondroCelect no debe esterilizarse. Si el vial de ChondroCelect está dañado o su esterilidad se ha visto comprometida, no deberá utilizarse el producto y habrá que devolverlo a TiGenix.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2

3001 LEUVEN

Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/563/001

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

Fecha de la primera autorización: 5 de octubre 2009

Fecha de la última renovación: 22 de agosto 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V.
Urmonderbaan 20B
6167 RD Geleen
Holanda

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2
B-3001 LEUVEN
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) garantizará que únicamente se distribuya el medicamento a instituciones sanitarias que cumplan los criterios establecidos en el Plan de Gestión de Riesgos.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Sistema de Farmacovigilancia**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades de farmacovigilancia según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo.

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) garantizará que, antes de la distribución del producto a instituciones sanitarias concretas, todos los cirujanos y otros profesionales sanitarios implicados en la manipulación y la administración de ChondroCelect o de sus componentes, así como aquellos que realicen el seguimiento de los pacientes tratados con ChondroCelect en la institución sanitaria, reciban una formación adecuada conforme a lo establecido en el programa educativo que se describe en el Plan de Gestión de Riesgos.

El programa educativo para los profesionales sanitarios incluye los siguientes elementos:

- Material formativo para cirujanos
- Material formativo para otros profesionales sanitarios
- Consentimiento informado que deben firmar los pacientes antes del tratamiento con ChondroCelect

El material de formación para cirujanos incluirá los siguientes elementos y aspectos clave:

- Resumen de las características del producto
- El procedimiento de obtención de la biopsia
- La lista de puntos clave que debe completarse en el quirófano inmediatamente antes de la primera incisión para confirmar que el paciente, el producto y el lado donde se realizará el implante son correctos y el tipo de membrana biológica y sellante de fibrina que debe utilizarse en el procedimiento.
- El procedimiento de implante por artrotomía de la articulación rotular
- El protocolo de seguimiento

El material de formación para otros profesionales sanitarios incluirá los siguientes elementos y aspectos clave:

- Resumen de las características del producto
- La necesidad de reconocimiento de los donantes utilizando un cuestionario para el paciente y pruebas de laboratorio para la detección de hepatitis C, hepatitis B, VIH y sífilis
- Las condiciones de manipulación de la biopsia obtenida
- Las condiciones de manipulación de ChondroCelect y su preparación para el implante
- El calendario de seguimiento de los pacientes
- La fisioterapia recomendada

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase con tapón de rosca blanco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ChondroCelect 10.000 células/microlitro suspensión para implantación

Condrocitos autólogos, viables y caracterizados, expandidos *ex vivo*, que expresan proteínas marcadoras específicas.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 4 millones de condrocitos humanos autólogos en 0,4 ml, lo que equivale a una concentración de 10.000 células/microlitro.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión para implantación.

1 tubo Falcon con 1, 2 ó 3 viales (cada uno de ellos de 0,4 ml)

Los viales se suministran junto con material quirúrgico (jeringa estéril de 1 ml, catéter IV de calibre 18 y dos juegos de suturas Vicryl 6.0)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para implantación.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD{DÍA mes AÑO}, {hora} horas (CET – Central European Time)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C y 25°C.

No refrigerar o congelar.

Conservar el(los) vial(es) dentro del tubo Falcon en el envase exterior con tapón de rosca de plástico para protegerlo de la luz y la contaminación bacteriana/fúngica.

No exponer a radiación radiactiva (rayos X).

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

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

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

TiGenix N.V., Romeinse straat 12/2, 3001 Leuven, Bélgica

Tel.: +32-(0)16 39 60 60

Fax: +32-(0)16 39 60 70

info@tigenix.com

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/563/001

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

Lote {número de lote}.

Número de paciente (Nº Pac){número de paciente}

Iniciales del paciente (Iniciales Pac) {iniciales del paciente}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

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

Tubo Falcon

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ChondroCelect 10.000 células/microlitro suspensión para implantación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD{Día mes año}, {hora} horas (CET)

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

Lote {número de lote}.
Nº Pac{número de paciente}
Iniciales Pac{iniciales del paciente}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1, 2 ó 3 viales de 0,4 ml

6. OTROS

Sólo para uso autólogo.

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

Vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ChondroCelect

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD{Día mes año}, {hora} horas (CET)

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

Lote {número de lote}.
N° Pac {número de paciente}
Iniciales Pac {iniciales del paciente}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,4 ml

6. OTROS

Sólo para uso autólogo.

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

ChondroCelect 10.000 células/microlitro suspensión implantable

Condrocitos autólogos, viables y caracterizados, expandidos *ex vivo*, que expresan proteínas marcadoras específicas.

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es ChondroCelect y para qué se utiliza

ChondroCelect consiste en condrocitos (células de cartílago) autólogos cultivados. El producto se fabrica a partir de una pequeña muestra de condrocitos (biopsia) tomada de su rodilla.

- El término **autólogo** significa que se utilizan sus propias células para fabricar ChondroCelect.
- El **cartílago** es un tejido que está presente en todas las articulaciones. Protege los extremos de los huesos y permite que las articulaciones funcionen sin problemas.

ChondroCelect está indicado para la reparación de lesiones cartilagosas sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla en adultos. La lesión puede deberse a un traumatismo agudo, como una caída. Puede estar causado también por un traumatismo repetitivo, como resultado de sobrepeso o debido a un apoyo incorrecto sobre la rodilla como resultado de una deformidad en la rodilla.

- El **cóndilo femoral** es el extremo del fémur, que forma parte de la rodilla.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ChondroCelect

No use ChondroCelect:

- si es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o al suero bovino.
- si sufre artrosis avanzada (enfermedad degenerativa de las articulaciones) en su rodilla
- si tiene una placa de crecimiento de la rodilla que no está totalmente cerrada

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, cirujano o fisioterapeuta antes de empezar a usar ChondroCelect

- Si tiene antecedentes recientes o síntomas agudos de infecciones óseas o articulares, el tratamiento se debe aplazar temporalmente hasta que se confirme su recuperación.

- En general, no debe usar ChondroCelect si tiene sobrepeso (es decir, un índice de masa corporal mayor de 30) porque podría poner en peligro el resultado del tratamiento. Su cirujano le dará más información.
- No debe usarse ChondroCelect para la reparación de lesiones del cartílago en otros lugares distintos al cóndilo femoral.
- ChondroCelect se debe implantar en una rodilla sana aparte de la lesión del cartílago. Esto significa que, antes de la implantación de ChondroCelect o durante la misma, deberán corregirse otros problemas de la rodilla, como lesiones del ligamento de la rodilla o del menisco.
- Debe reanudar la actividad física de acuerdo con el plan de rehabilitación que le recomiende el fisioterapeuta. Una actividad demasiado temprana y enérgica puede comprometer el implante y la duración del beneficio clínico de ChondroCelect.

Otros casos en los que no puede utilizarse ChondroCelect

Aunque el cirujano haya tomado ya una pequeña muestra de condrocitos (biopsia) necesaria para fabricar el producto, es posible que usted no cumpla los requisitos para recibir tratamiento con ChondroCelect. Esto puede ocurrir si su biopsia no tiene la calidad suficiente para fabricar ChondroCelect, si resulta imposible cultivar las células en el laboratorio o si las células tras ser cultivadas no cumplen todos los requisitos de calidad. Su cirujano será informado y es posible que tenga que optar por otro tratamiento para usted.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso ChondroCelect en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de ChondroCelect con otros medicamentos

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

No se ha estudiado la seguridad de uso de ChondroCelect cuando se administra junto con otros medicamentos.

Pida a su médico más información sobre el tipo de medicación para el dolor que puede utilizar con seguridad.

Embarazo y lactancia

No se ha demostrado que el uso de ChondroCelect sea seguro durante el embarazo o el periodo de lactancia.

No se debe usar ChondroCelect en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Informe a su médico si está embarazada o cree que pudiera estarlo.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento quirúrgico afectará de forma muy importante a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Su capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse limitada durante el período de rehabilitación, y durante este tiempo deberá seguir exactamente las indicaciones que le den su médico, cirujano o fisioterapeuta.

3. Cómo usar ChondroCelect

ChondroCelect solo puede ser prescrito e implantado por un cirujano ortopédico en un hospital. El tratamiento con ChondroCelect es un procedimiento que consta de dos fases.

Visita 1: evaluación de la lesión del cartílago y biopsia

En la primera visita, el cirujano evaluará la lesión del cartílago mediante una operación exploratoria (artroscopia). La artroscopia se realiza a través de incisiones muy pequeñas en la piel, utilizando un telescopio estrecho (artroscopio) para examinar el interior de la rodilla. Si el cirujano decide que el tratamiento con ChondroCelect es apropiado para usted, obtendrá una pequeña muestra de condrocitos (biopsia) de la rodilla. Esta muestra de cartílago se utilizará para fabricar ChondroCelect. Se tardarán al menos cuatro semanas en seleccionar y cultivar las células necesarias para fabricar ChondroCelect.

Visita 2: Implantación de ChondroCelect

Los condrocitos se implantan en la lesión del cartílago mediante una operación de cirugía abierta de rodilla. El procedimiento se denomina «implantación de condrocitos autólogos» (ICA). Su finalidad es reparar, con el tiempo, la lesión con cartílago sano y funcional.

Para fijar los condrocitos en su sitio, se cose una membrana biológica sobre la lesión.

Rehabilitación

Después de la intervención quirúrgica, se debe seguir un programa de rehabilitación durante aproximadamente un año para que la rodilla se cure adecuadamente. Su médico o fisioterapeuta le darán más detalles sobre la rehabilitación.

Es muy importante que siga al pie de la letra las indicaciones de su médico o fisioterapeuta. Si no sigue el programa de rehabilitación, puede aumentar el riesgo de fracaso del tratamiento.

Debe tener mucho cuidado cuando doble la rodilla tratada y se apoye en ella. Durante el período de rehabilitación, tendrá que ir aumentando gradualmente el apoyo, dependiendo de su peso corporal y el tamaño de la lesión del cartílago. Tendrá que utilizar una rodillera para proteger la rodilla.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, ChondroCelect puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos de la implantación de ChondroCelect están relacionados con la cirugía abierta de rodilla. En general, estos efectos secundarios son muy leves y desaparecen al cabo de unas semanas después de la cirugía.

La mayoría de los efectos adversos relacionados con las articulaciones se reconocen por la presencia de síntomas como dolor, chasquidos, rechinar, bloqueo, inflamación, limitaciones para doblar la rodilla y rigidez en la rodilla. Si observa alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 usuario de cada 10). Se incluyen: dolor articular (artralgia), desarrollo excesivo de los condrocitos (hipertrofia del cartílago), sensación de chirrido o chasquido al doblar la rodilla (crepitación articular) e inflamación articular.

Efectos adversos frecuentes (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 100). Se incluyen: restricción del movimiento de la rodilla (artrofibrosis, reducción de la amplitud de movimiento articular, movilidad reducida), cantidad excesiva de líquido sinovial en la articulación (derrame sinovial), bloqueo articular, inflamación articular (artritis, bursitis, sinovitis), cavidad llena de líquido en la rodilla (quiste óseo, quiste sinovial), inflamación ósea, trastorno del cartílago (condropatía), crecimiento óseo benigno (exostosis), sangre en una articulación (hemartrosis), inestabilidad articular,

rigidez articular, cuerpo suelto en la articulación, debilitamiento del músculo (atrofia muscular, signo de Trendelenburg), trastorno articular degenerativo (artrosis), trastorno tendinoso, inflamación del tendón (tendinitis), problemas de cicatrización, fracaso del tratamiento, alteración de la marcha, hipersensibilidad en el lugar del implante, edema periférico, fiebre (pirexia), complicación de la herida postoperatoria (reacciones en el lugar de la herida), infección de herida (incluyendo erisipela), enrojecimiento de la piel, desarrollo excesivo de cicatriz, picor, dolor en la cicatriz, aflojamiento de la herida, supuración de la herida, aflojamiento del injerto o la membrana (complicación del injerto, deslaminación del injerto), lesiones (lesión cartilaginosa, lesión articular), coágulo de sangre en una vena profunda de la pierna (trombosis venosa profunda), hematoma de gran tamaño, inflamación de una vena superficial (flebitis), náuseas, dolor o trastorno nervioso (dolor en la extremidad, neuropatía periférica, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía autonómica), síncope, apnea, necesidad de artroscopia.

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 1.000). Se incluyen: ansiedad, hipersensibilidad cutánea y visual, migraña, miniictus (accidente isquémico transitorio), entrada de grasa en el aparato circulatorio (embolia grasa), inflamación y bloqueo de una vena (tromboflebitis), bloqueo de una arteria pulmonar (embolia pulmonar), picor en la cicatriz, dolor en la parte frontal de la rodilla (condromalacia), destrucción de tejido de la rodilla (gonartrosis, atrofia), molestias, inflamación crónica (lesión granulomatosa).

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de ChondroCelect

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "CAD".

Conservar entre 15 °C y 25 °C.

No refrigerar o congelar.

Conservar el vial del producto dentro del tubo Falcon en el envase exterior de plástico con cierre de rosca para protegerlo de la luz y de la contaminación bacteriana/fúngica.

No irradiar.

Dado que este producto debe usarse durante una intervención quirúrgica de rodilla, el personal del hospital es responsable de su correcta conservación tanto antes como durante su empleo, así como de su correcta eliminación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ChondroCelect

- El principio activo de ChondroCelect consiste en una dosis de tratamiento de condrocitos humanos autólogos viables en viales que contienen 4 millones de células en 0,4 ml, lo que equivale a una concentración de 10.000 células/microlitro.
- El otro componente es medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) tamponado estéril, un líquido que contiene aminoácidos, vitaminas, sales e hidratos de carbono para la conservación de las células en el vial.

Aspecto del producto y contenido del envase

ChondroCelect es una suspensión (un líquido) de células implantable. Las células se mantienen vivas en un vial estéril de pequeño tamaño. El producto se acondiciona en varias capas de materiales de acondicionamiento que garantizan su esterilidad y unas condiciones estables de temperatura durante 48 horas cuando se conserva a temperatura ambiente.

Cada envase contiene una dosis de tratamiento individual que consta de 1 a 3 viales, dependiendo del número de células necesario para tratar el tamaño específico de su lesión.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Bélgica

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Responsable de la fabricación:

PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V., Urmonderbaan 20B, 6167 RD Geleen, Holanda

La última revisión de este prospecto fue en <{MM/AAAA}>.

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

Anexo IV

Fundamentos para una renovación adicional

Medicamento con autorización anulada

Fundamentos para una renovación adicional

Conforme a los datos disponibles desde la concesión de la autorización de comercialización inicial, el CHMP considera que la relación beneficio/riesgo de ChondroCelect sigue siendo positiva, pero también considera que su perfil de seguridad se debe vigilar de cerca por los siguientes motivos:

Hasta ahora solo se ha expuesto a 907 pacientes, incluyendo pacientes tratados con ChondroCelect en los ensayos clínicos realizados para apoyar la autorización de comercialización de ChondroCelect. La experiencia tras la comercialización con respecto al número de pacientes, es decir, 444 pacientes, y a la duración del seguimiento es aún bastante limitada y no justifica la concesión de una renovación con validez ilimitada.

El CHMP decidió que el titular de la autorización de comercialización debe seguir enviando IPS de forma anual.

Por lo tanto, conforme al perfil de seguridad de ChondroCelect, que requiere el envío de IPS de forma anual, el CHMP llegó a la conclusión de que el titular de la autorización de comercialización debe enviar una solicitud de renovación adicional dentro de 5 años.

Medicamento con autorización anulada