

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CEMTROCELL 50.000 células/microlitro suspensión para implantación – Clínica CEMTRO de Madrid.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1. Descripción general

Condrocitos diferenciados adultos autólogos, expandidos *ex vivo* obtenidos a partir de una biopsia de cartílago articular.

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de producto contiene 20 millones de condrocitos diferenciados adultos autólogos, expandidos *ex vivo* en 0,4 ml de suspensión celular, lo que equivale a una concentración de 50.000 células/microlitro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para implantación.

Las células tienden a sedimentar en el fondo del tubo, formando una especie de capa blanquecina rodeada del excipiente líquido transparente e incoloro. En el momento del implante es necesario resuspender las células agitando suavemente el tubo hasta obtener una solución viscosa de aspecto homogéneo y color blanco-amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CEMTROCELL está indicado para la reparación de lesiones sintomáticas del cartílago de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [*International Cartilage Repair Society*, ICRS]) en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Restringido exclusivamente a uso hospitalario.

Leer detenidamente este documento antes de utilizar este medicamento.

CEMTROCELL está destinado sólo para uso autólogo (ver sección 4.4).

CEMTROCELL debe ser administrado por un cirujano específicamente entrenado y cualificado en el uso de CEMTROCELL.

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 CEMTROCELL es de 5 millones de células/cm²

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CEMTROCELL en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CEMTROCELL en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos en pacientes mayores de 50 años.

Forma de administración

Para uso por vía intraarticular.

CEMTROCELL 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 se debe realizar durante un procedimiento quirúrgico en condiciones estériles.

En primer lugar, se realiza una incisión para dejar expuesta la lesión. El tejido cicatricial, enfermo se cruenta y desbrida hasta llegar al hueso subcondral sano y al cartílago sano circundante. Se marca la lesión con rotulador quirúrgico que va a servir para tomar la medida en un molde estéril. En esta técnica se utiliza un transportador, que es una membrana de colágeno I/III. A continuación se corta la membrana seca del tamaño y forma de la lesión y se siembran las células en la membrana en la cara rugosa a la dosis celular requerida (5 millones de condrocitos por cm² de lesión). A los 12 minutos las células ya se han adsorbido en la membrana, quedando dispuestas entre las fibras de colágeno. La membrana se coloca sobre la lesión y se sutura al cartílago sano próximo. Se sella entre los puntos con pegamento de fibrina. Se comprueba la estabilidad de la membrana realizando movilización de la articulación. Se realiza el cierre por planos de la articulación y se coloca un vendaje compresivo.

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Artrosis avanzada de rodilla.

Pacientes con la placa epifisaria femoral de crecimiento no totalmente cerrada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generalidades

CEMTROCELL 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, inestabilidad de la rodilla, 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 la medida de lo posible, estos problemas deben corregirse antes o, como muy tarde, en el momento de la implantación de CEMTROCELL.

Se puede producir hemartrosis postoperatoria, principalmente en pacientes con predisposición a las hemorragias o con un mal control de la hemorragia durante el procedimiento quirúrgico. Se deben comprobar las funciones hemostáticas del paciente antes de la intervención quirúrgica. Se debe administrar profilaxis antitrombótica de acuerdo con las normas del centro.

Rehabilitación

Tras la implantación, el paciente debe seguir un programa de rehabilitación adecuado y reanudar la actividad física según las recomendaciones del médico. Una actividad demasiado temprana y enérgica puede comprometer el prendimiento del injerto y la duración del beneficio clínico de CEMTROCELL. Por tanto, la articulación intervenida debe protegerse según las recomendaciones descritas en el programa de rehabilitación para evitar lesiones precoces que puedan conducir al fracaso del injerto.

Casos en los que no puede utilizarse CEMTROCELL

En ciertos casos, es posible que los condrocitos originales del paciente no sean expandibles, o que no cumplan 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 realizar el implante de CEMTROCELL. 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 del compartimento de la membrana biológica utilizada para cubrir la lesión. No se ha observado interacción entre CEMTROCELL y estos pegamentos de fibrina.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición durante el embarazo a condrocitos autólogos expandidos.

CEMTROCELL se utiliza para reparar lesiones del cartílago de la rodilla y se implanta durante un procedimiento quirúrgico, por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Fertilidad

No hay datos relativos a los posibles efectos de CEMTROCELL sobre 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 CEMTROCELL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Durante el período de rehabilitación posterior al tratamiento con CEMTROCELL, 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

La mayoría de las reacciones adversas de la implantación de CEMTROCELL están relacionadas con la cirugía.

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la intervención quirúrgica incluyen inflamación articular (posoperatoria), artralgia, pirexia, artrofibrosis y una menor amplitud de movimiento de la rodilla. Estas reacciones fueron en general leves y desaparecieron en las semanas siguientes a la intervención quirúrgica.

Entre las reacciones adversas relacionadas con el implante el fracaso del tratamiento y la delaminación son las más graves.

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	Poco frecuentes	Raras
Infecciones o infestaciones		Artritis infecciosa Infección de la herida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artrofibrosis Sinovitis Tendinitis Hemartrosis Artralgia Derrame articular Hinchazón articular Rigidez articular Edema óseo Disminución de la amplitud del movimiento articular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Inflamación Hipertermia Pirexia Edema en el lugar del implante
Exploraciones complementarias		Proteína C reactiva elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Delaminación del injerto Hipertrofia del injerto	Pérdida del injerto Lesión cartilaginosa

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

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 CEMTROCELL

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de CEMTROCELL se basa en la experiencia de uso de la técnica de Implante de Condrocitos Autólogos en la Clínica Centro de Madrid y del uso consolidado del trasplante autólogo de condrocitos, tal y como se recoge en el Real Decreto 477/2014. Los datos de eficacia descritos a continuación se basan en 83 pacientes adultos con lesiones de rodilla tratados con CEMTROCELL entre los años 2012 al 2019.

Estos 83 pacientes (56 hombres y 27 mujeres) tenían una mediana de edad de 36,70 años (18 años – 54 años). La mayor parte de ellos (70,4%) presentaba una sola lesión, localizada principalmente en el cóndilo femoral interno (27,8%), rótula (19,3%) o cóndilo femoral externo (17,9%), con una mediana de tamaño de 400 mm² (rango: 120 mm² – 1575 mm²).

Las principales variables de eficacia utilizadas fueron dolor, medido mediante la Escala Visual Analógica (EVA); funcionalidad de la articulación, utilizando la escala IKDC (*International Knee Documentation Committee*) y pruebas de imagen por resonancia magnética siguiendo la escala MOCART (*Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue*).

El porcentaje de los pacientes tratados en rodilla que sufrieron derrame disminuyó significativamente a los 2 años de seguimiento. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con inestabilidad. Un paciente presentó un evento adverso a los 2 años, dos pacientes a los 3 años y otro paciente a los 5 años. En los pacientes tratados en rodilla, el dolor disminuyó significativamente a los dos años después del implante y la funcionalidad de la articulación medida mediante la escala IKDC mejoró significativamente a los 2 años. En cuanto a la movilidad, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la extensión, aunque el porcentaje de pacientes con flexión completa aumentó significativamente a los 2 años seguimiento. La media (desviación estándar) del valor del MOCART fue significativamente superior a los 24 meses (74,72 [19,22]) comparado con la media a los 12 meses (70,36 [9,43]), indicando una mejoría del patrón de reparación del cartílago desde el punto de vista radiológico. En la siguiente tabla se incluyen los valores basales y a los 2 años de las principales variables de eficacia:

Tabla 1. Principales resultados de eficacia

PARÁMETRO	VALOR BASAL	VALOR A LOS 2 AÑOS
Dolor (escala EVA) – Media (DE)	6,72 (2,57)	1,3 (1,79)
Funcionalidad (IKDC) – Media (DE)	40,03 (14,40)	73,90 (18,44)

EVA: Escala Visual Analógica; DE: desviación estándar; IKDC: International Knee Documentation Committee

Población pediátrica

Se dispone de datos de 5 pacientes con una mediana de edad de 16 años (14 – 17 años) y una sola lesión de rodilla de un tamaño medio de $417,0 \pm 142,1$ mm² localizada en ambos cóndilos o en rótula tratados en la clínica CEMTRO. El número de pacientes con derrame disminuyó de 2 pacientes a los 2 meses a ninguno a los 2 años de seguimiento. No se presentaron eventos adversos en ninguno de ellos. El dolor disminuyó significativamente pasando de un valor medio (desviación estándar) basal de 6,33 (2,08) a 1,00 (1,73) a los dos años de seguimiento. La funcionalidad de la rodilla mejoró significativamente a los dos años de seguimiento, pasando la escala IKDC de un valor medio basal de 39,63 (13,62) a 85,33 (23,69). No existieron diferencias significativas en la media (desviación estándar) del valor de MOCART entre 1 y 2 años después del implante [73,78 (10,51) a 1 año y 73,68 (9,91) a los 2 años].

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El producto se implanta localmente.

Debido a la naturaleza y las indicaciones clínicas de CEMTROCELL, no procede realizar estudios convencionales de farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación, ya que, el lugar donde se va realizar el implante es un tejido avascular y por tanto las células no tiene capacidad de migrar a otros órganos del paciente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM).

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

72 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

CEMTROCELL se presenta como una dosis de tratamiento individual (tubo Falcon) contenida en 1 a 2 viales de plástico de 1,8 ml. Cada vial contiene 0,4 ml de suspensión de condrocitos diferenciados adultos autólogos expandidos *ex vivo* y está cerrado con un tapón de clorobutilo.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

CEMTROCELL 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 producto.

Antes de la administración de CEMTROCELL, el vial debe agitarse suavemente para resuspender las células.

CEMTROCELL no debe esterilizarse. Si el vial de CEMTROCELL está dañado o su esterilidad se ha visto comprometida, no deberá utilizarse el producto y habrá que devolverlo al Laboratorio Farmacéutico Fabricante: Amplicel Soluciones Diagnosticas SL.

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 USO

Clínica CEMTRO

Av. Ventisquero de la Condesa, 42, 28035 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE USO

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022