

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piel humana obtenida por ingeniería de tejidos $1.0-1.5 \times 10^6$ / $1.5-3.0 \times 10^6$ células / lámina apósito impregnado - Hospital U. Virgen del Rocío

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Piel humana obtenida por ingeniería de tejidos (PHIT) es un producto clasificado como medicamento de terapia avanzada. Cada lámina de PHIT está compuesta por $1.0-1.5 \times 10^6$ fibroblastos y $1.5-3.0 \times 10^6$ queratinocitos diferenciados adultos autólogos obtenidos de piel y expandidos por lamina. Cada lámina tiene un tamaño de 12×12 cm (144 cm²).

Excipientes con efecto conocido:

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Apósito impregnado.

Restringido exclusivamente para uso hospitalario.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

PHIT está indicado en adultos y niños a partir de 1 año en el tratamiento de quemaduras de diversa etiología para las que no es posible utilizar ningún tratamiento alternativo.

4.2. Posología y forma de administración

PHIT se debe administrar en un centro hospitalario.

Posología

Se utilizará un único apósito o lámina para cada zona, pudiendo ser necesario el empleo de varios apósitos dependiendo del tamaño de la lesión a tratar. El número total de láminas es igual a la superficie corporal afecta/ 144 cm².

Forma de administración

Sólo para uso cutáneo.

La aplicación de la PHIT se hará en el contexto de una intervención quirúrgica cumpliendo todos los protocolos exigibles.

El producto se aplicará sobre una quemadura, herida o lecho cruento, en el contexto de una intervención quirúrgica, cumpliendo todos los protocolos exigibles.

Producto con dos caras, el lado cubierto con malla de tul se corresponde con la epidermis y debe quedar en la superficie del paciente.

Se realizará la fijación directa del apósito de PHIT de manera individual, con grapas metálicas.

Una vez fijada la PHIT, la aplicación de un apósito estéril convencional, preferentemente compresivo, es la actuación estándar como en cualquier herida.

El apósito de PHIT se aplicará con la herida en las mejores condiciones posibles. Por tratarse de un sustituto cutáneo frágil y muy sensible tanto a los traumatismos (curas tópicas, cambios posturales preceptivos al paciente), como a la infección, es necesaria una sujeción fiable que permita los cuidados

tópicos de la herida con PHIT implantada sin poner en peligro el prendimiento de la misma.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Si tiene un tumor (neoplasia) maligno activo.

No se debe utilizar en heridas infectadas, por las mínimas posibilidades de éxito.

4.4. Advertencias y precauciones especiales en el empleo

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

- Con objeto de mejorar la trazabilidad de este medicamento, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.
- La herida debe estar libre tanto de signos clínicos de infección como de gérmenes resistentes según cultivo/antibiograma.
- Se requiere una manipulación delicada de las láminas de PHIT.
- Debe evitarse la movilización/cizallamiento de la PHIT sobre el lecho de la herida.
- Se debe ser prudente con el empleo de clorhexidina en las fases iniciales del implante por riesgo de toxicidad sobre el injerto.
- Debe evitarse la utilización de sulfadiazina argéntica debido a su efecto citotóxico.
- Este medicamento no debe utilizarse cuando exista hipersensibilidad a la gentamicina y /o anfotericina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles del uso de PHIT en mujeres embarazadas, ni se han realizado estudios en animales sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo con PHIT (ver sección 5.3). Sin embargo, teniendo en cuenta la naturaleza del producto y su aplicación clínica no se esperan efectos adversos durante el embarazo.

No obstante, ante la falta de datos y como medida de precaución, debe evitarse el uso de PHIT durante el embarazo, a menos que los beneficios sean claramente superiores a cualquier riesgo posible para la madre y el feto.

Lactancia

No hay datos relativos al uso de PHIT durante la lactancia. Dada la naturaleza local de PHIT no se prevén reacciones adversas en el lactante. Sin embargo, la situación clínica de los pacientes tratados con PHIT suele contraindicar la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos ni preclínicos sobre el efecto de PHIT en la fertilidad. Teniendo en cuenta la naturaleza del producto y su aplicación clínica no se espera que PHIT pueda afectar a la fertilidad.

4.7. Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La influencia de PHIT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones Adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas identificadas. Estas reacciones se presentan de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia observada. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida o no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles.

Sistema de clasificación de órganos y sistemas (MedDRA SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas (MedDRA PT)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infección del injerto de piel
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuente	Secreción de la herida Desprendimiento de injerto cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Cambio de color en la zona de aplicación
	Frecuente	Alteración de la cicatrización
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raro	Textura anormal de la piel

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Infección del injerto de piel

Tras el implante de cultivos de queratinocitos autólogos, se ha descrito gran número de casos de infecciones post-implante, aunque la incidencia es muy variable entre los diferentes estudios publicados (del 0 al 52%). Las infecciones comprometen la viabilidad del implante, dando lugar a signos de inflamación, exudado purulento, enrojecimiento, fiebre, pérdida del injerto, y potencialmente sepsis. La frecuencia de infección es mayor en los casos de grandes quemados, pudiendo comprometer la vida del paciente. Este efecto adverso se considera inherente a la propia quemadura más que a la utilización de la PHIT.

Cambio de color en la zona de aplicación

Aunque los resultados cosméticos son en general satisfactorios, el 75% de los estudios publicados describen alteraciones de la pigmentación (hipopigmentación y piel sonrosada), produciéndose en más del 50% de los casos.

Desprendimiento de injerto cutáneo:

El producto de PHIT es ineficaz en un porcentaje variable de casos, dependiendo del tipo de producto y de la existencia de otros factores como la infección o el estado general del paciente, con un rango de ineficiencia y falta de prendimiento del 0 al 70%. Los resultados insatisfactorios pueden aparecer entre el 5-51 % de los casos. El fallo del tratamiento y el desprendimiento del injerto suele aparecer típicamente 4-8 días después del implante, y se deben fundamentalmente a infecciones añadidas.

Textura anormal de la piel:

La textura de PHIT y su resistencia biomecánica es comparable a la piel humana nativa en un alto porcentaje de casos. Las deficientes propiedades biomecánicas del injerto (resistencia, elasticidad,

modelo de Young), podrían comprometer su estabilidad cuando se sometían a rozamiento y trauma antes de completar el prendimiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización de uso. 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. Sobredosificación

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: cicatrizantes, Código ATC: no asignado.

Mecanismo de acción

El efecto terapéutico consiste en la regeneración cutánea, es decir, la integración de la piel bioingenierizada en el lecho de la herida del paciente, con una consiguiente cicatrización, reepitelización y recuperación de las funciones normales de una piel sana en la zona regenerada.

Los queratinocitos administrados con el medicamento se diferencian y forman adecuados estratos epidérmicos. Los fibroblastos inducen la proliferación de los queratinocitos y sintetizan y segregan los precursores de la matriz extracelular dérmica. La matriz de esta PHIT favorece la reparación y la migración celular. La fibrina es una proteína biodegradable involucrada en el proceso natural de cicatrización y de relativa resistencia mecánica; constituye un reservorio de diferentes factores de crecimiento y contribuye a la integración celular. La agarosa es un polisacárido biocompatible que forma geles biocompatibles. Disminuye considerablemente la retracción.

Efectos farmacodinámicos

No se esperan efectos farmacodinámicos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad clínica de PHIT se basa en la experiencia de uso del medicamento en el Hospital Universitario Virgen del Rocío y del uso consolidado del implante de queratinocitos para tratamiento de quemados, tal y como se recoge en el Real Decreto 477/2014.

El medicamento PHIT se ha estudiado en 15 pacientes, 6 mujeres y 9 hombres con quemaduras de diversa etiología tratados en el Hospital Virgen del Rocío, con edades comprendidas entre 1 año y 45 años y con una media de superficie corporal quemada del 62%. Entre los pacientes tratados se incluyen cinco pacientes pediátricos, de entre 1 y 11 años.

La respuesta al tratamiento, en términos de eficacia, se valoró según los siguientes parámetros clínicos: porcentaje de PHIT que permanece en el paciente al alta de la Unidad de Quemados, integración macroscópica de la piel, inicio de epitelización y epitelización completa.

De los 15 pacientes tratados con PHIT, el 80% (12 pacientes) sobrevivieron y recibieron el alta hospitalaria por mejoría. Los 3 pacientes restantes fallecieron debido a la gravedad de sus quemaduras, sin guardar ninguna relación con el tratamiento recibido con PHIT.

El porcentaje medio de PHIT que permaneció en los pacientes al alta de la Unidad de Quemados respecto al total de PHIT implantada fue del 80% (rango: 15-95) analizando a todos los pacientes de forma global, siendo del 85% (rango 15-95) para los pacientes pediátricos y del 72,5 % (rango 25-95) para los pacientes adultos.

En la a población pediátrica incluida en esta serie, que supone el 33,33% de ella, los resultados de seguridad y eficacia fueron similares a los de adultos. Todos ellos sobrevivieron, si bien, hay que tener en cuenta que los porcentajes de piel quemada eran sensiblemente menores a los de la población adulta tratada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Con los estudios propios realizados, se ha podido comprobar que los queratinocitos administrados con el medicamento son capaces de renovarse constantemente a partir de las células madre del estrato basal, diferenciarse y formar los estratos propios de la piel con todas sus características. Se ha observado, en diferentes estudios preclínicos, que los queratinocitos y los fibroblastos que formarán parte de la piel formada de nuevo en la zona de la herida, pueden proceder tanto de la piel de los bordes de ésta, como del implante de PHIT.

En los estudios in vivo propios se observó una disminución del tamaño del tejido implantado hasta la segunda semana y formación de costra, tras lo cual se observa una correcta integración en el lecho de la herida y adecuada diferenciación y estratificación epidérmica. Se comprobó que el medicamento tiene la propiedad de poder ser colonizado por las células del futuro paciente receptor, donde dichas células son capaces de seguir los procesos fisiológicos normales de maduración de una piel sana. El componente dérmico de la matriz sufre una remodelación, siendo progresivamente sustituido por fibras de colágeno orientadas adecuadamente, con invasión temprana de fibroblastos e infiltración por vasos sanguíneos neoformados de adecuada estructura y morfología (observado por microscopía electrónica de transmisión).

5.3. Datos preclínicos de seguridad

No se han realizado estudios convencionales de toxicidad general, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo con la piel humana obtenida por ingeniería de tejidos (PHIT). Sin embargo, los estudios preclínicos de farmacología in vivo no muestran riesgos especiales para los seres humanos y teniendo en cuenta la naturaleza del producto y su aplicación clínica, no se esperan efectos carcinogénicos, genotóxicos, ni sobre la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes:

Gel de fibrina-agarosa, compuesto por:

- Agarosa
- Plasma humano inactivado
- Acido Tranexámico
- Cl₂Ca
- Agua para inyectables

- Medio de cultivo de fibroblastos (DMEM sin rojo fenol, suero fetal bovino, L-glutamina y gentamicina)

Medio de envasado:

Solución de lactato de Ringer

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de Validez

El producto tiene un periodo de validez de un máximo de 24 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el producto entre 0 - 8 °C

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

El producto se envasa en un contenedor de polipropileno con tapa hermética. Se depositan tantas láminas por contenedor como sean necesarias para la extensión de la lesión a tratar con un máximo de 10 láminas de PHIT por contenedor.

El producto se encuentra inmerso en una solución de lactato de Ringer.

El contenedor se introduce en una bolsa de autoclave y se cierra con una termoselladora.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto se elimina como material biológico según protocolo local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE USO

Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot s/n
41013 Sevilla

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE USO

xxx

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

Fecha de la primera autorización: xxx

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

Febrero 2023