

FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO NC1

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NC1 Suspensión celular en plasma autólogo, 100-300x10⁶ células – Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La sustancia activa de este medicamento son las células mesenquimales troncales adultas autólogas de médula ósea expandidas, a una concentración de 100.000 células/ μ l.

Excipientes: Plasma sanguíneo autólogo

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inyección.

Restringido exclusivamente para uso hospitalario.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NC1 está indicado en el tratamiento de pacientes adultos (≤ 65 años) con secuelas de lesión medular traumática crónica, que presenten lesiones medulares incompletas a nivel dorsal o lumbar.

Las lesiones medulares dorsales o lumbares completas están excluidas, con la excepción de lesiones completas localizadas quísticas, con cavidad centro-medular que no se extienda más de 1-3 segmentos medulares.

4.2 Posología y forma de administración

Restringido exclusivamente a uso hospitalario.

Leer detenidamente este documento antes de utilizar este medicamento.

Posología

La posología general para NC1 consiste en la administración de una dosis global para el paciente de 300x10⁶ células. La dosis total se dividirá en dos administraciones separadas por 90 días. No existen datos que avalen el retratamiento de los pacientes, por lo que no deben realizarse administraciones adicionales al tratamiento inicial.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NC1 en niños menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Por lo tanto, NC1 no se debe utilizar en la población pediátrica.

Forma de administración

NC1, al ser un medicamento de Terapia Celular, es un medicamento “vivo” que está preparado para ser administrado directamente con un catéter o con una aguja de 20G o bien a través de un sistema de microinyección controlada. La vía de administración es intratecal.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

La manipulación del medicamento debe realizarse en condiciones asépticas.

Consultar la sección 6.5 para conocer el contenido del kit de medicación NC1.

- Las precauciones a tener en cuenta **durante la obtención de la médula ósea para la fabricación del medicamento NC1** son:
 - El procedimiento debe realizarse en quirófano.
 - El paciente se coloca en decúbito prono.
 - El paciente debe estar monitorizado.
 - La aspiración de médula ósea se realiza bajo anestesia local o sedación.
 - El material de extracción se lava con suero salino heparinizado.
 - Una vez extraída la médula ósea se realiza compresión manual en la zona de extracción durante unos minutos y se coloca un vendaje compresivo sobre ella.

- Las precauciones a tener en cuenta **durante la administración del medicamento** son:
 - La administración del medicamento se realiza en quirófano.
 - El procedimiento se realiza sin anestesia si la administración es subaracnoidea o bien bajo anestesia general si se administra intralesionalmente.
 - Comprobar que los datos de la etiqueta blanca situada en la tapa del contenedor de transporte son los correctos en cuanto a la información del paciente, la dosis y la vía de administración del medicamento.
 - Abrir el contenedor de transporte.
 - Extraer la caja desechable contenida en el Kit y comprobar que los datos del etiquetado son correctos, identificando claramente los datos del paciente y la vía de administración.
 - Extraer el contenido de la caja desechable (dos jeringas Hamilton doble embolsadas que contienen el medicamento NC1) y comprobar la integridad del doble embolsado así como los datos de las etiquetas.
Si todo es correcto firmar el registro de Recepción del medicamento aceptando la medicación. En caso contrario firmar la devolución.
 - Eliminar el doble embolsado y extraer las jeringas Hamilton de 1 ml colocándolas horizontalmente sobre una mesa estéril, evitando que permanezca mucho tiempo en posición vertical para que las células no precipiten.
 - . No agitar ni golpear.

¡OJO, LAS JERINGAS SON DE CRISTAL! ¡NO AGITAR MANUALMENTE AUNQUE SE VEAN BURBUJAS!

- Quitar el tapón rojo con tuerca luer y colocar en su lugar la aguja de punción o el catéter que se vaya a utilizar (20G) , dependiendo de la vía de administración elegida.
- El catéter subaracnoideo y la aguja de punción no están incluidos en el kit de medicación

- Si es necesario, purgar el catéter o la aguja de punción con suero fisiológico para evitar espacios muertos llenos de aire
- En caso de usar el sistema de microinyección, colocar la jeringa en el Sistema con cuidado de no mover el émbolo de la jeringa para no perder medicación.

4.3 Contraindicaciones

- Alergia a los productos proteicos utilizados en el proceso de expansión celular.
- Alteraciones en el estudio genético realizado para descartar riesgo de transformación celular en el proceso de expansión.
- Pacientes con VHB con carga viral detectable o cambio de tratamiento por ausencia de respuesta en los últimos 6 meses
- Pacientes con VHC con carga viral detectable
- Pacientes con sífilis activa
- Pacientes con VIH y carga viral detectable, CD4 > 200 o cambio de tratamiento por ausencia de respuesta en los últimos 6 meses.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A fin de mejorar la trazabilidad de este medicamento, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados (o indicados) en la historia clínica del paciente.

Si una vez extraída la jeringuilla de la caja desechable, la medicación no tiene aspecto de líquido blanquecino, poco denso y de aspecto uniforme, sino que por el contrario se observa la presencia de agregados celulares en forma de grumos, ésta no debe ser administrada. En esta situación el NC1 debe ser devuelto a la Unidad de Producción Celular del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Se desconocen los riesgos a largo plazo del uso del medicamento NC1. Se ha descrito en la literatura un aumento potencial del riesgo de carcinogénesis asociado al tratamiento con células mesenquimales. En los estudios realizados con el medicamento NC1 no se ha descrito ningún caso en el seguimiento al año. Como medidas de precaución, no se recomienda el uso de NC1 en pacientes con antecedentes de patología oncológica activa en los 3 años previos. Dada la ausencia de datos a largo plazo, se ha establecido un plan de seguimiento de los pacientes en los 3 años posteriores a la administración del fármaco.

Dada la importancia de la adherencia al protocolo clínico de tratamiento y seguimiento de los pacientes tratados con el medicamento NC1, no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de patología psiquiátrica o drogadicción, así como enfermedades sistémicas relevantes que pudieran interferir en el tratamiento y plan de seguimiento de terapia celular propuesto.

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 relativos al uso de células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de NC1 durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si NC1 se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos hasta finalizar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Información tabulada de las reacciones adversas.

<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 $< 1/1.000$)>
<Muy raras ($< 1/10.000$)>
<frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)>

Reacción adversa	Frecuencia
<u>Exploraciones complementarias</u>	
Fosfatasa alcalina sangre aumentada	Frecuente
<u>Infecciones e infestaciones</u>	
Infección del tracto urinario	Frecuente
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Cefalea	Muy Frecuente
Irritación meníngea transitoria	No conocida
Coccidinia	Frecuente
Parestesia	Muy frecuente
Neuralgia	Muy frecuente
Espasticidad muscular	Muy frecuente
Ciatalgia	Muy frecuente
Disautonomía *	Muy frecuente
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Náusea	Frecuente
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
Dolor en el lugar de la administración	Muy Frecuente
Pirexia	Frecuente
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Dolor de espalda	Muy Frecuente
Dolor musculoesquelético	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente
Mialgia	Frecuente
Dolor de una extremidad	Frecuente
Cervicalgia	Frecuente
<u>Trastornos vasculares</u>	
Hipertensión	Frecuente

* Disautonomía: comprende anomalías en la sudoración, motilidad intestinal, función sexual, control de esfínteres, hipotensión postural, regulación anómala de la frecuencia cardíaca o síncope. Estos síntomas pueden ocurrir aislados o en cualquier combinación.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas son de intensidad leve-moderada y se inician tras la administración del fármaco.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia celular somática

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción no ha sido completamente elucidado. Un posible mecanismo de acción, basado en resultados de experimentos *in vitro*, sería la diferenciación neural de las células contenidas en el medicamento NC1 tras entrar en contacto con factores solubles aportados por células gliales, fenómeno que se denomina transdiferenciación biológica.

Estos hallazgos *in vitro* se confirman con estudios preclínicos *in vivo* de transdiferenciación de CME alogénicas de donantes machos en tejido nervioso traumatizado de receptores hembras. Tras el trasplante de las CME, mediante técnica de hibridación *in situ* e inmunohistoquímica de doble marcaje, se identifica el gen SrY asociado al cromosoma Y en células anidadas en el Sistema Nervioso traumatizado de la hembra que muestran expresión fenotípica neuronal y astrocítica. Se concluye que tras el trasplante de CME en lesiones traumáticas del Sistema Nervioso, éstas pueden ser identificadas a largo plazo (al menos en el curso de los 4 meses siguientes a su administración local) y muestran signos de diferenciación fenotípica a células nerviosas, fundamentalmente neuronas y astrocitos.

Por tanto, podría existir una interacción entre las células y el tejido nervioso huésped, de forma que la presencia de factores tróficos locales presentes en la zona del implante, favorecería la diferenciación nerviosa de las células trasplantadas. A nivel de médula espinal lesionada existen evidencias a favor de que el trasplante de las células desencadene fenómenos de neurogénesis endógena, tanto a nivel de la zona ependimaria como en otras regiones de la médula lesionada.

En los estudios experimentales realizados en animales con lesión de médula espinal, se observa que la recuperación funcional de los animales se inicia antes de que se produzca una regeneración tisular capaz de rellenar completamente la cavidad centromedular traumática y exista un puente capaz de permitir el paso de axones ascendentes y descendentes.

Eficacia clínica y seguridad

El medicamento NC1 se ha estudiado en ensayos clínicos. En términos de eficacia se observa:

Pacientes con lesión de médula espinal completa

NC1 ha sido estudiado en un ensayo clínico prospectivo, unicéntrico, no aleatorizado y no controlado en el que 12 pacientes con lesión medular completa a nivel dorsal fueron tratados con NC1. El tratamiento consistió en la administración intralesional por microinyección de NC1 (con un rango de dosis entre 5×10^6 y 150×10^6 células) junto con la administración subaracnoidea de 30×10^6 células y tres meses más tarde una segunda administración subaracnoidea de 30×10^6 células. La evaluación de la eficacia a los 12 meses de seguimiento mostró:

- Mejoría del grado de discapacidad, medido con la escala IANR-SCIFRS. Al inicio del estudio los pacientes presentaban un grado de discapacidad moderado, compatible con pacientes con paraplejia crónica adaptados a su discapacidad, y al final del período de seguimiento, los pacientes presentaban un grado de discapacidad leve.
- Todos los pacientes experimentaron recuperación de la sensibilidad por debajo del área de lesión, llegando alguno de ellos a experimentar una recuperación completa de la sensibilidad.

- De acuerdo a la clasificación de la lesión utilizando la escala ASIA, todos los pacientes se clasificaron como ASIA A antes del tratamiento (lesión medular completa). Doce meses después del tratamiento, el 30% de los pacientes se clasificaron como ASIA B o C (lesión medular incompleta). Se produjo un incremento en la puntuación en la escala ASIA en todos los pacientes, de entre 17 y 108 puntos (media $47,33 \pm 30,45$) al final del período de seguimiento.
- Más del 50% de los pacientes mostraron una recuperación motora de miembros inferiores a lo largo del periodo de seguimiento, ya sea desde el punto de vista clínico o neurofisiológico.
- Al final del período de seguimiento, todos los pacientes mostraron una mejoría en los estudios neurofisiológicos. La mejoría se objetivó en los potenciales evocados (58%) y los estudios electromiográficos que mostraron contracción muscular voluntaria (58%). Además, 10 pacientes mostraron potenciales polifásicos de los músculos infralesionales, sugiriendo un proceso de reinervación activa.
- El 90% de los pacientes mostraron recuperación del control de la vejiga urinaria en diferentes grados. Uno de los pacientes mostró una recuperación completa del control del esfínter urinario, lo que condujo a la retirada del catéter urinario.
- Se produce una disminución del volumen y la hiperintensidad de las lesiones intramedulares en el 60% de los pacientes.
- Los resultados del estudio relacionados con la eficacia fueron dosis dependiente, principalmente los de la escala ASIA, y la escala IANR-SCIFRS.

Pacientes con lesión de médula espinal incompleta

NC1 ha sido estudiado en un ensayo clínico prospectivo, unicéntrico, no aleatorizado y no controlado en el que 10 pacientes con lesión medular incompleta a nivel dorsal o cervical fueron tratados con NC1. El tratamiento consistió en la administración subaracnoidea de 30×10^6 células cada tres meses (alcanzando una dosis total de 120×10^6 células). La evaluación de la eficacia a los 12 meses de seguimiento mostró:

- Mejoría de la sensibilidad de los pacientes, medida mediante la escala ASIA. El valor basal de los pacientes fue de $135,2 \pm 42,79$. Después del tratamiento asciende a $144,5 \pm 47,90$ ($p=0,03$).
- Mejoría de la movilidad de los pacientes, medida con la escala ASIA. El valor basal de todos los pacientes fue de $53,00 \pm 20,45$, el valor al final del tratamiento fue de $59,20 \pm 21,15$ ($p=0,008$).
- Se observa también una mejoría de la función medular, medida mediante la escala IANR-SCIFRS. Antes del tratamiento, cinco pacientes mostraban un grado leve de discapacidad funcional, tres lo tenían moderado y dos, grave. Tras el tratamiento, seis pacientes mostraban un grado leve de discapacidad funcional, y cuatro un grado moderado.
- Se observó una mejora en las escalas de FIM y Barthel, relacionadas con las actividades de la vida diaria.
- También se observó mejoría en la escala de Geffner, relacionada con el control de esfínter urinario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios preclínicos con este medicamento sugieren que, tras la administración de las células en líquido cefalorraquídeo, éstas pueden alcanzar las zonas de lesión traumática, atravesando el parénquima medular. Además, esta administración local no permite detectar células fuera del Sistema Nervioso Central.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Plasma humano

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

8 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

El NC1 es un medicamento que se debe conservar a temperatura ambiente hasta el momento de su utilización.

No precisa ser reconstituido y no tiene que ser protegido de la luz. No se debe agitar.

Se debe conservar la jeringuilla con el NC1 en posición horizontal en su acondicionamiento secundario (bolsa mixta estéril) hasta que vaya a ser utilizado.

Si la jeringuilla se coloca en el microinyector, hacerlo en posición vertical para evitar que las células precipiten y obstruyan el sistema de inyección.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El Kit de Medicación del NC1 consta de los siguientes componentes:

- Nevera de transporte debidamente etiquetada con los datos del servicio destinatario y del servicio remitente, así como los datos del código del paciente al que va dirigido el NC1, y el número de lote del medicamento que se le va a administrar junto con la fecha de envío.



- Prospecto del medicamento.
- Registro de recepción del medicamento.
- Caja desechable conteniendo la medicación. Dentro de cada caja se encuentra el NC1

envasado en dos jeringas Hamilton de 1 ml cerradas con tapones con tuerca Luer. Cada jeringa debidamente etiquetada se encuentra protegida por un doble embolsado estéril también etiquetado con información relevante, entre la que se encuentra la dosis de NC1 que contiene cada jeringuilla y la vía de administración.



6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Las cajas y las jeringuillas junto con su tapón rojo, no deben ser conservadas.
- En caso de que algún envase se rompa antes de ser administrada la medicación debe ser comunicado al Director Técnico de la Unidad de producción celular del Hospital Universitario Puerta de Hierro para que se lleve a cabo su retirada. En este caso es importante no eliminar el etiquetado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE USO

Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid
Calle Joaquín Rodrigo, 2
Teléfono: +34 911916468
Fax: +34 913734661
e-mail: gencia.hpth@salud.madrid.org

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE USO

nº 83796.

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

Fecha de la primera autorización: Enero/ 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la { Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>) }