

FICHA TÉCNICA



NATURAL KILLER DOBLE BLOQUEO AUTÓLOGAS

GC
GENCELL
BIOTECHNOLOGY

Gencell® Células Natural Killer

NATURAL KILLER DOBLE BLOQUEO AUTÓLOGAS

Células Natural Killer autólogas.

NOMBRE DEL PRODUCTO

NATURAL KILLER DOBLE BLOQUEO AUTÓLOGAS.

COMPOSICIÓN.

La solución contiene:

Células Natural Killer autólogas pretratadas con Nivolumab e Ipilimumab, presentación única compuesta por:

7 Millones de células NK autólogas

FORMA FARMACÉUTICA Y CONSIDERACIONES DE USO.

Solución inyectable.

PRESENTACIÓN.

El contenedor plástico (container) protege el monovette que contiene 4 ml del producto.

PROPIEDADES TERAPÉUTICAS

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción de NKs-DB autólogas, que combina células NK autólogas pretratadas con nivolumab e ipilimumab, se basa en la activación y optimización del sistema inmunitario tanto innato como adaptativo para combatir células tumorales.

Las células NK juegan un papel crucial en el sistema inmunitario innato. Estas células reconocen y destruyen células tumorales que presentan alteraciones en el MHC-I, lo que indica que la célula ha sufrido transformaciones malignas. Cuando las células NK detectan estas anomalías, liberan gránulos citotóxicos que contienen perforinas y granzimas, que perforan la membrana de la célula tumoral y desencadenan un proceso de apoptosis.

Además, la liberación de antígenos tumorales durante este proceso estimula la presentación antigenica por parte de las células dendríticas, lo que activa a los linfocitos T del sistema inmunitario adaptativo para generar una respuesta específica contra el tumor.

El pretratamiento con nivolumab (un inhibidor de PD-1) bloquea la interacción entre el receptor PD-1 en las células NK y T con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 presentes en

las células tumorales, eliminando así uno de los principales mecanismos de evasión inmune que los tumores utilizan para inhibir la actividad citotóxica. Esto permite que las células NK y T recuperen su capacidad para reconocer y destruir células tumorales previamente inaccesibles para el sistema inmunológico.

Ipilimumab, por otro lado, es un anticuerpo monoclonal que inhibe CTLA-4, una proteína reguladora que suprime la activación de las células T. Al bloquear esta vía, ipilimumab potencia la activación de los linfocitos T, promoviendo una respuesta más agresiva y prolongada contra las células cancerosas. La inhibición de CTLA-4 favorece la activación temprana de las células T en los ganglios linfáticos, permitiendo la expansión de clonal de células T específicas que son capaces de atacar tumores que han evadido la respuesta inmunitaria.

La combinación de ambas terapias potencia la capacidad del sistema inmunitario para atacar tanto en el ámbito innato (células NK) como adaptativo (células T), resultando en una mayor visibilidad del tumor, reducción del crecimiento y, en algunos casos, remisión prolongada.

DATOS CLÍNICOS

a.Indicaciones terapéuticas.

La combinación de células NK autólogas pretratadas con nivolumab e ipilimumab ha demostrado ser efectiva en una amplia gama de neoplasias malignas, incluidas el melanoma metastásico, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el cáncer renal avanzado, el cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico, el cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital y el mesotelioma pleural maligno. Esta combinación aumenta la tasa de supervivencia de las células NK y proporciona una opción terapéutica innovadora para pacientes con tumores refractarios o en estadios avanzados.

b.Posología y forma de administración.

Intravenosa. Canalice al paciente con 100 mililitros de solución salina al 0.9% y asegure la correcta colocación de la vía. A continuación, recupere el contenido del monovette y administrarlo utilizando el conector en Y del equipo de venoclisis lentamente (no en bolo) y pasar el resto de solución salina en 15 minutos.

c.Contraindicaciones.

Sensibilidad o alergias a algún componente de la fórmula.

d. Advertencias y precauciones.

No se cuenta con evidencias en niños menores de 12 años. La administración debe realizarse bajo estricta supervisión médica, especialmente durante las primeras 24 a 48 horas posteriores a la aplicación.

Se han notificado reacciones adversas inmunomediadas, incluidos eventos graves o fatales, que pueden ocurrir en cualquier sistema orgánico o tejido; las reacciones suelen producirse durante el tratamiento, pero pueden manifestarse tras la interrupción del mismo.

Puede contener trazas de medio RPMI.

e. Interacciones.

Evitar el uso concomitante de inmunosupresores o corticoides durante la terapia con células NK, nivolumab e ipilimumab, como la ciclosporina, ya que pueden reducir la eficacia del tratamiento al inhibir la respuesta inmunológica, un componente esencial para la acción de estos medicamentos. Ambos fármacos dependen de la activación inmune para potenciar la destrucción de células tumorales, y los inmunosupresores pueden contrarrestar este efecto.

Ciertos agentes quimioterapéuticos pueden afectar negativamente la actividad de las células NK al disminuir su viabilidad y función. La administración secuencial de quimioterapia y la terapia con células NK/nivolumab/ ipilimumab debe ser cuidadosamente planificada para evitar interacciones adversas. Antraciclinas como la doxorrubicina y la epirubicina pueden aumentar el riesgo de toxicidad cuando se combinan con nivolumab e ipilimumab, ya que ambos fármacos pueden agravar los efectos sobre el sistema inmunológico y cardiovascular.

Antimetabolitos como el metotrexato y el 5-fluorouracilo pueden disminuir la capacidad de proliferación de las células NK y su función citotóxica, comprometiendo la respuesta inmunitaria. Inhibidores de la topoisomerasa como irinotecán, topotecán y etopósido pueden causar daño al ADN y generar estrés celular, lo que podría interferir con la función de las células NK y aumentar el riesgo de toxicidad en combinación con estos inmunoterápicos. Finalmente, los agentes alquilantes como ciclofosfamida, ifosfamida y melphalan causan mielosupresión significativa, lo que disminuye la cantidad de células inmunocompetentes disponibles, reduciendo la eficacia de la combinación terapéutica.

f. Embarazo y lactancia.

La evidencia sugiere que el uso de este producto no es recomendable durante el embarazo y la lactancia, debido a las condiciones fisiológicas específicas en estas etapas, el uso del medicamento puede representar riesgo fetal y alterar la producción o la composición de la leche. Un aumento en las células NK podría ocasionar complicaciones tanto en el desarrollo del feto como durante el período de lactancia. Si no se prescribe una alternativa a esta terapia, se debe vigilar al bebé para detectar efectos adversos y/o una ingesta adecuada de leche.

g. Efectos adversos.

Se pueden presentar vértigo, náuseas, síncope, cefalea, vómito, febrícula (temperatura $<38^{\circ}\text{C}$), fatiga o migrañas, que suelen resolverse espontáneamente en 24-48 horas posteriores a la aplicación. Reacciones de hipersensibilidad, aunque infrecuentes, pueden incluir urticaria o erupción cutánea. Existe el riesgo de síndrome de lisis tumoral, debido al aumento transitorio de citocinas proinflamatorias, que puede provocar fiebre alta, hipotensión y síntomas gripales graves. También pueden ocurrir efectos adversos inmunorrelacionados más severos, como colitis, hepatitis, neumonitis y hipersensibilidad, además de dermatitis, prurito, y toxicidades endocrinas como hipotiroidismo o insuficiencia adrenal, los cuales requieren monitoreo y manejo médico oportuno. Estos efectos inmunorrelacionados se deben a la inhibición de los puntos de control inmunitarios, como PD-1 y CTLA-4, lo que potencia la actividad del sistema inmunológico no sólo contra células tumorales, sino también contra tejidos sanos, causando infección en órganos como el intestino, pulmones y glándulas endocrinas. En terapias combinadas de nivolumab e ipilimumab varía la tasa de presentación de efectos adversos inmunorrelacionados según el tipo de cáncer y el régimen de tratamiento, pero en general, alrededor del 55-60% de los pacientes que reciben esta combinación experimentan algún tipo de efecto adverso inmunorrelacionado.

DATOS ADICIONALES

a. Listado de excipientes.

Solución salina 0.9%

b. Periodo de validez.

Posterior a su recepción, el producto debe ser administrado de forma inmediata o en un plazo no mayor a 24 horas.

c. Condiciones de almacenamiento y conservación.

Consérvese en un lugar protegido de la luz solar directa y en refrigeración entre 2 y 8 °C. No exponga a fuentes de radiación o fuego. Evite congelar y agitar. Consérvese fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

d. Manejo de residuos.

Se deben utilizar contenedores para residuos de quimioterapia que deberá entregarse al servicio de recolección.

Congelar o refrigerar por un periodo mayor al recomendado reduce la viabilidad del producto lo que puede incrementar la presencia de efectos secundarios.

Titular de comercialización

Gencell®