

FICHA TÉCNICA

Neulastim®
Pegfilgrastim
6 mg/0,6 mL
Solución Inyectable

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim* en 0,6 mL de solución inyectable. La concentración es de 10 mg/mL con base sólo en contenido proteico**.

* Se produce en células de *Escherichia coli* por tecnología de *DNA* recombinante, seguida de conjugación con polietilenglicol (*PEG*).

** La concentración es de 20 mg/mL si se considera la molécula de *PEG*.

La potencia de este producto no debe compararse con la potencia de otras proteínas pegiladas o no pegiladas de la misma clase terapéutica. Para más información, ver sección 4.1.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada jeringa precargada contiene 30 mg de sorbitol (E420).

Cada jeringa precargada contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) (ver sección 3.4).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución inyectable transparente e incolora.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1 Indicaciones terapéuticas

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

3.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Neulastim® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Neulastim® es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrada 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Neulastim® en niños. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.8, 4.1 y 4.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos con enfermedad renal terminal.

Método de administración

Neulastim® se administra en inyección por vía subcutánea:

- una jeringa precargada para administración manual.

Neulastim® 6 mg solución inyectable en jeringa precargada

Las inyecciones administradas de manera manual se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Para consultar las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 5.5.

3.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados en la sección 5.1.

3.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo* (ver sección 4.1). Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los FEC-G pueden estimular el crecimiento de células mieloides *in vitro* y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con leucemia mieloide aguda *de novo* con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos respiratorios

Se han notificado reacciones adversas pulmonares tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo (ver sección 3.8).

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado (ver sección 3.8).

Glomerulonefritis

Ha habido reportes de glomerulonefritis en pacientes tratados con filgrastim y pegfilgrastim. En general, estos acontecimientos se han resuelto posterior a la reducción en la dosis o la suspensión ya sea, de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorear a través de análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de FEC-G, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 3.8).

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 3.8). Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y de pulmón

En el contexto del estudio observacional post-comercialización, pegfilgrastim, combinado con quimioterapia y/o radioterapia, se ha asociado al desarrollo del síndrome mielodisplásico (SMD) y de la leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes con cáncer de mama y de pulmón (ver sección 3.8). Se debe monitorizar a los pacientes con cáncer de mama y de pulmón en busca de signos y síntomas de SMD/LMA.

Crisis de anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (ver sección 3.8). Por tanto, los médicos

deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de los glóbulos blancos (*WBC*) iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si el recuento de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Síndrome de Stevens-Johnson

Rara vez se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que puede poner en peligro la vida o llegar a ser mortal, en asociación con el tratamiento con pegfilgrastim. Si el paciente ha desarrollado SSJ con el uso de pegfilgrastim, no deberá reiniciarse el tratamiento con pegfilgrastim en este paciente en ningún momento.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis después de la administración de FEC-G en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p.ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y en general remitió tras la retirada de FEC-G. Ver sección 3.8.

Otras advertencias

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Sorbitol

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

Sodio

Neulastim[®] contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 6 mg de dosis; es decir, se considera 'libre de sodio'.

3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos Neulastim[®] se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim[®] con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Neulastim[®] y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Neulastim[®] no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p.ej., nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Neulastim[®] y cualquier otro medicamento.

3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen o los datos sobre la utilización de pegfilgrastim en mujeres embarazadas son limitados. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 4.3). No está recomendado el uso de pegfilgrastim en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No existe información suficiente sobre la excreción de pegfilgrastim/metabolitos en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Debe establecerse la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con pegfilgrastim, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Pegfilgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas hembras y machos a dosis semanales acumuladas de aproximadamente 6 a 9 veces más elevadas de la dosis humana recomendada (basada en el área de superficie corporal) (ver sección 4.3).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

3.8 Efectos no deseados

Reporte a su profesional de la salud o farmacéutico de cualquier reacción adversa, incluyendo aquellas no descritas en este folleto.

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuentes $\geq 1/10$) y dolor músculo-esquelético (frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$). El dolor óseo fue generalmente de intensidad leve a moderada, transitorio y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o subsecuentes con pegfilgrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). En pacientes en tratamiento con pegfilgrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuentes) (ver sección 3.4).

Síndrome de Fuga Capilar, el cual puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento; se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de FEC-G; ver sección 3.4 y sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” a continuación.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim (ver sección 3.4).

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), potencialmente mortal (ver sección 3.4).

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (ver sección 3.4).

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Clasificación MedDRA por órgano o sistema | Reacciones adversas | | | |
|--|-------------------------|---|--|--------------------------------|
| | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | | | Síndrome mielodisplásico ¹ Leucemia mieloide aguda ¹ | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Trombocitopenia ¹ ; Leucocitosis ¹ | Anemia de células falciformes con crisis ² Esplenomegalia ² Ruptura esplénica ² | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacciones de hipersensibilidad Anafilaxis | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Ácido úrico aumentado | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea ¹ | | | |
| Trastornos vasculares | | | Síndrome de fuga capilar ¹ | Aortitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo ² Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis | Hemorragia pulmonar |
| Trastornos gastrointestinales | Náusea ¹ | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | Síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila febril aguda) ^{1,2} ; Vasculitis cutánea ^{1,2} | Síndrome de Stevens-Johnson |
| Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor óseo | Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello) | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Glomerulonefritis ² | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Dolor en el sitio de la inyección ¹ ; Dolor torácico no cardíaco | Reacción en el sitio de la inyección ² | |

| Clasificación MedDRA por órgano o sistema | Reacciones adversas | | | |
|---|-------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) |
| Exploraciones complementarias | | | Incremento en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática para ALT o AST ¹ | |

¹ Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

² Se ha identificado este evento adverso en la monitorización post-comercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron Neulastim[®] en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas malignas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado acontecimientos poco frecuentes de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

De forma inicial o en tratamientos posteriores a pegfilgrastim, se han notificado reacciones en el sitio de la inyección que incluyen: eritema en el sitio (poco frecuente) así como solo dolor en el sitio de la inyección (frecuente).

Se han notificado casos frecuentes de leucocitosis (Recuento de Leucocitos > 100 × 10⁹/L) (ver sección 3.4).

Elevaciones reversibles, leves a moderadas en ácido úrico y en fosfatasa alcalina, sin efectos clínicos asociados; y elevaciones reversibles en lactato deshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados fueron poco frecuentes en pacientes tratados con Neulastim[®] después de la quimioterapia citotóxica.

Se observó de manera muy frecuente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Elevaciones poco frecuentes en las pruebas de la función hepática, alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), han sido observadas en pacientes después de recibir tratamiento con pegfilgrastim posterior a la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y retornan al estado basal.

En un estudio epidemiológico realizado en pacientes con cáncer de mama y de pulmón, se ha observado un aumento del riesgo de SMD/LMA luego del tratamiento con Neulastim[®] junto con quimioterapia o radioterapia (ver sección 3.4).

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar durante la post-comercialización con el uso de FEC-G. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que reciben múltiples quimioterapéuticos o sometidos a aféresis (ver sección 3.4).

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños menores, entre 0 a 5 años (92%) comparado con niños de mayor edad, entre 6 a 11 años y 12 a 21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor óseo (ver secciones 4.1 y 4.2).

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. Los profesionales de salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del área de farmacovigilancia de TECNOFARMA SA. al teléfono 700-3000 o vía email: fvigilancia@tecnofarma.com.pe

3.9 Sobredosis

Se han administrado por vía subcutánea dosis únicas de 300 µg/kg a un número limitado de voluntarios sanos y a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin eventos adversos graves. Los eventos adversos fueron similares a aquellos que se observaron en los pacientes que recibieron dosis menores de pegfilgrastim.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, factores estimuladores de colonias, Código ATC: L03AA13

El factor humano estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Pegfilgrastim es un conjugado covalente del FEC-G humano recombinante (*r-metHuG-CSF*) con una molécula de polietilenglicol (*PEG*) de 20 kd. Pegfilgrastim es una forma de duración sostenida de filgrastim como consecuencia de una menor eliminación renal. Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causando un aumento marcado de los neutrófilos en sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y/o linfocitos. Similar a filgrastim, los neutrófilos producidos en respuesta a pegfilgrastim presentan una funcionalidad normal o mejorada como demuestran las pruebas de quimiotaxis y de función fagocítica. Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyéticos, el FEC-G *in vitro* ha demostrado propiedades estimuladoras sobre las células endoteliales humanas. El FEC-G puede promover el crecimiento *in vitro* de las células mieloides, incluyendo las células tumorales y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

En dos estudios pivotaes, doble ciego con asignación aleatoria, en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, estadio II-IV, tratados con quimioterapia mielosupresora consistente en doxorubicina y docetaxel, el uso de pegfilgrastim, como dosis única una vez por ciclo, redujo la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril de forma similar a la observada con la administración diaria de filgrastim (una mediana de 11 días de administración). En ausencia de soporte con factor de crecimiento, se ha descrito que este régimen de quimioterapia suele resultar en una duración media de la neutropenia de grado 4 de 5 a 7 días, y de un 30% a 40% de incidencia de neutropenia febril. En un ensayo (n = 157) que usó una dosis fija de 6 mg de pegfilgrastim, la duración media de la neutropenia grado 4 para el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,8 días comparado con 1,6 días del grupo tratado con filgrastim (0,23 días de diferencia, IC de 95%: -0,15; 0,63). Durante el ensayo completo, el porcentaje de neutropenia febril fue de 13% en los pacientes tratados con pegfilgrastim comparado con 20% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 7%, IC de 95%: -19%; 5%). En el segundo ensayo (n = 310) en el que se usó una dosis ajustada según el peso (100 µg/kg), la duración media de la neutropenia grado 4 en el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,7 días, comparado con 1,8 días en el

grupo tratado con filgrastim (diferencia de 0,03 días, IC de 95%: -0,36; 0,30). El porcentaje total de neutropenia febril fue del 9% en los pacientes tratados con pegfilgrastim y de 18% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia 9%, IC de 95%: -16,8%; -1,1%).

Se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de mama, el efecto de pegfilgrastim sobre la incidencia de neutropenia febril, tras la administración de un régimen de quimioterapia asociado a una tasa de neutropenia febril de 10% a 20% (docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos). Se asignaron aleatoriamente 928 pacientes para recibir una dosis única de pegfilgrastim o de placebo, aproximadamente 24 horas (día 2) posterior a la administración de quimioterapia en cada ciclo. La incidencia de neutropenia febril fue menor en los pacientes que recibieron pegfilgrastim comparado con placebo (1% versus 17%, $p < 0,001$). La incidencia de hospitalizaciones y uso de antibióticos IV asociados con un diagnóstico clínico de neutropenia febril, fue menor en el grupo de pegfilgrastim comparado con el del placebo (1% versus 14%, $p < 0,001$; y 2% versus 10%, $p < 0,001$).

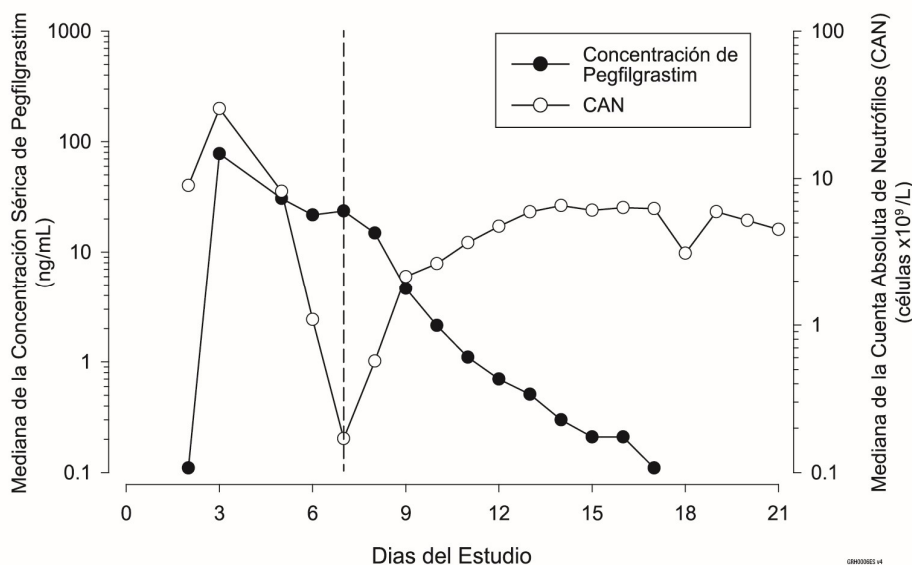
En un ensayo de fase II, doble ciego, de asignación aleatoria, con un número reducido de pacientes ($n = 83$) con leucemia mieloide aguda *de novo* que recibían quimioterapia, se comparó pegfilgrastim (dosis única de 6 mg) con filgrastim administrados durante la quimioterapia de inducción. La mediana del tiempo de recuperación de la neutropenia grave fue de aproximadamente 22 días en ambos grupos de tratamiento. No se estudiaron los efectos a largo plazo (ver sección 3.4).

En un ensayo fase II ($n = 37$), abierto, multicéntrico, de asignación aleatoria en pacientes pediátricos con sarcoma, que recibieron 100 µg/kg de pegfilgrastim tras un ciclo de quimioterapia con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida (VAdriaC/IE), se observó una mayor duración de la neutropenia grave (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$) en niños menores entre 0 a 5 años (8,9 días), comparado con niños de mayor edad, entre 6 a 11 años y entre 12 a 21 años (6 días y 3,7 días, respectivamente) y adultos. Adicionalmente, se observó mayor incidencia de neutropenia febril en niños menores entre 0 a 5 años (75%) comparado con niños de mayor edad entre 6 a 11 años y entre 12 a 21 años (70% y 33%, respectivamente) y adultos (ver secciones 3.8 y 4.2).

4.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras una sola dosis subcutánea de pegfilgrastim, la concentración sérica máxima ocurre de 16 a 120 horas después de la administración y las concentraciones séricas de pegfilgrastim se mantienen durante el periodo de neutropenia posterior a la quimioterapia mielosupresora. La eliminación de pegfilgrastim es no lineal con respecto a la dosis; el aclaramiento sérico de pegfilgrastim disminuye al aumentar la dosis. Pegfilgrastim parece eliminarse principalmente por el aclaramiento mediado por neutrófilos, que se satura a altas dosis. Consistente con un mecanismo de aclaramiento autorregulado, la concentración sérica de pegfilgrastim disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de los neutrófilos (ver figura 1).

Figura 1. Perfil de la Mediana en la Concentración Sérica de Pegfilgrastim y la Cuenta Absoluta de Neutrófilos (CAN) en Pacientes Tratados con Quimioterapia después de la Administración de una Única Inyección de 6 mg



Debido al mecanismo de aclaramiento regulado por neutrófilos, no se espera que la farmacocinética de pegfilgrastim se vea afectada por insuficiencia renal o hepática. En un ensayo abierto de dosis única (n = 31), las diferentes etapas de la insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal con requerimientos de diálisis no tuvieron impacto sobre la farmacocinética de pegfilgrastim.

Ancianos

Los escasos datos disponibles indican que la farmacocinética de pegfilgrastim en personas de edad avanzada (> 65 años) es similar a la de los adultos.

Población pediátrica

La farmacocinética de pegfilgrastim se estudió en 37 pacientes pediátricos con sarcoma, quienes recibieron 100 µg/kg de pegfilgrastim tras completar la quimioterapia con VAdriaC/IE. El grupo de menor edad (0 a 5 años) presentó una media de exposición más alta a pegfilgrastim (*AUC*) (± Desviación Estándar) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) que los niños de mayor edad entre 6 a 11 años y entre 12 a 21 años ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ y $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, respectivamente) (ver sección 4.1). Con la excepción del grupo de edad más joven (0 a 5 años), la *AUC* media en pacientes pediátricos fue similar a la de pacientes adultos con cáncer de mama de alto riesgo en estadios II-IV que recibieron 100 µg/kg de pegfilgrastim después de finalizar el tratamiento con doxorubicina/docetaxel (ver secciones 3.8 y 4.1).

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos procedentes de estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas mostraron los efectos farmacológicos esperados incluyendo incremento en la cuenta de leucocitos, hiperplasia mieloide en médula ósea, hematopoyesis extramedular y aumento del tamaño del bazo.

No se observaron efectos adversos en las crías de ratas preñadas tratadas con pegfilgrastim por vía subcutánea; pero en los conejos, pegfilgrastim demostró causar toxicidad embrio-fetal (pérdida del embrión) a dosis acumuladas de aproximadamente 4 veces la dosis humana recomendada, que no fueron observados en conejos preñados expuestos a la dosis humana recomendada. En ensayos con ratas, se demostró que pegfilgrastim puede atravesar la placenta. Los ensayos en ratas indicaron que la capacidad reproductiva, fertilidad, ciclo estral, días entre el apareamiento y coito, y la supervivencia intrauterina

no fueron afectados por pegfilgrastim administrado de manera subcutánea. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial*
Hidróxido de sodio*
Sorbitol (E420)
Polisorbato 20
Agua para inyección

*Acetato de sodio se forma al titular ácido acético glacial con hidróxido de sodio.

5.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, especialmente con soluciones de cloruro sódico.

5.3 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a temperatura entre 2°C y 8°C.

Neulastim® puede dejarse a temperatura ambiente (que no supere los 30°C) durante un único periodo máximo de hasta 72 horas. Todo el Neulastim® que haya permanecido a temperatura ambiente durante más de 72 horas, debe desecharse.

No congelar. La exposición accidental a temperaturas de congelación durante un periodo único, inferior a 24 horas no afecta la estabilidad de Neulastim®.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilice Neulastim® después de la fecha de vencimiento (vence) indicada en la caja y la etiqueta.

5.4 Naturaleza y contenido del envase

Caja con 1 jeringa precargada con 6 mg/0,6 mL de pegfilgrastim.

Jeringa precargada (Vidrio tipo I), con tapón de caucho y aguja de acero inoxidable con o sin protector manual de la aguja.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) (ver sección 3.4).

Cada jeringa precargada contiene 0,6 mL de solución inyectable.

Caja con 1 jeringa precargada con bandeja o sin bandeja.

Puede que no todas las presentaciones sean comercializadas.

5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de administrar, la solución de Neulastim® debe ser inspeccionada visualmente y estar libre de partículas. Solamente deben inyectarse las soluciones que sean transparentes e incoloras.

La agitación excesiva puede producir el agregamiento de pegfilgrastim, haciéndolo biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente durante 30 minutos antes de utilizarla.

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.

Instrucciones para inyectar con la jeringa precargada de Neulastim® sin protector manual

Esta sección contiene información de cómo administrarse a sí mismo una inyección de Neulastim®. Es importante que no intente inyectarse usted mismo a menos que su médico, enfermero o farmacéutico le hayan enseñado como hacerlo. Si tiene preguntas sobre la inyección, por favor consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

¿Cómo usted, o la persona que se lo va a inyectar, deben usar la jeringa precargada de Neulastim®?

Usted necesitará ponerse su inyección en el tejido justo debajo de la piel. Es lo que se llama una inyección subcutánea.

Equipo necesario

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

- una jeringa precargada de Neulastim®; y
- algodón con alcohol o similar.

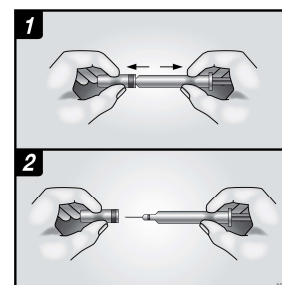
¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neulastim®?

1. Saque la jeringa de la nevera.
2. No agite la jeringa precargada.
3. **No** retire el capuchón de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
4. Compruebe la fecha de vencimiento de la etiqueta de la jeringa precargada (Vence). No la use si ha pasado el último día del mes indicado.
5. Compruebe el aspecto de Neulastim®. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa coloración, turbidez o partículas en el mismo.
6. Para una inyección más cómoda, deje la jeringa en el ambiente durante 30 minutos para que esta alcance la temperatura ambiente o sostenga la jeringa precargada suavemente entre sus manos durante unos minutos. **No** caliente Neulastim® de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en el microondas ni en agua caliente).
7. **Lávese cuidadosamente las manos.**
8. Busque una superficie cómoda, limpia, y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

¿Cómo preparo mi inyección de Neulastim®?

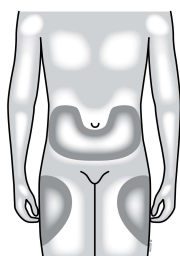
Antes de inyectarse Neulastim®, debe hacer lo siguiente:

1. Tome la jeringa y tire suavemente del capuchón de la aguja sin girarla, como se muestra en las figuras 1 y 2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.



2. Puede que observe una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. Usted no debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con una burbuja de aire es inofensiva.
3. Ahora ya puede usar la jeringa precargada.

Dónde me pongo la inyección?



Los lugares más adecuados para ponerse la inyección uno mismo son:

- La parte superior de los muslos; y
- el abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo.

Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos.

¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol.
2. Pellizque la piel (sin apretar) entre el pulgar y el índice. Inserte la aguja en la piel.
3. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante. Empuje el embolo hasta la base para inyectar todo el líquido.
4. Después de inyectar el líquido, retire la aguja y suelte la piel.
5. Si observa un resto de sangre en el lugar de inyección, retírelo con un algodón o gasa. No frote el lugar de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un vendaje.
6. No use el resto de Neulastim® que haya podido quedar en la jeringa.

Recuerde

Utilice cada jeringa para una sola inyección. Si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o enfermero.

Deshacerse de las jeringas usadas

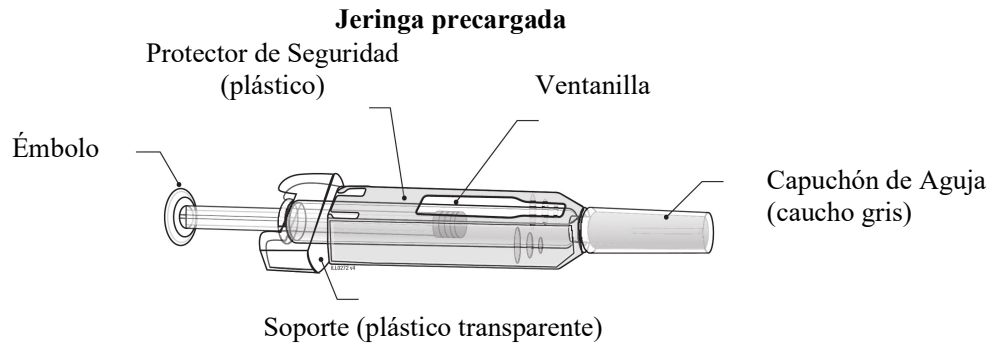
- No vuelva a poner el capuchón en las agujas ya usadas.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.

- Las jeringas usadas deben eliminarse acuerdo con la normativa local. Pregunte a su farmacéutico como eliminar los medicamentos que ya no se necesitan. Estas medidas ayudaran a proteger el medio ambiente.

Instrucciones para inyectar con la jeringa precargada de Neulastim® con protector manual

Esta sección contiene información de cómo administrarse a sí mismo una inyección de Neulastim®. Es importante que no intente inyectarse usted mismo a menos que su médico, enfermero o farmacéutico le hayan enseñado como hacerlo. Si tiene preguntas sobre la inyección, por favor consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

Jeringa precargada con protector manual



Antes de comenzar

Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar la jeringa precargada.

Para reducir el riesgo de pinchazos accidentales a los usuarios, cada jeringa precargada está equipada con un protector de aguja. Usted tendrá que activar manualmente el protector de la aguja (deslizar sobre la aguja) **después** de recibir la inyección.

NO deslice el protector de seguridad sobre la aguja **antes** de administrar la inyección; se sellará en el lugar y prevendrá la inyección.

¿Cómo usted, o la persona que se lo va a inyectar, deben usar la jeringa precargada de Neulastim®?

Su doctor le ha prescrito una jeringa precargada de Neulastim® para inyección en el tejido justo debajo de la piel (subcutáneo). Su doctor, enfermero o farmacéutico puede decirle la cantidad de Neulastim® que usted necesita y la frecuencia en la que se debe inyectar.

Equipo necesario

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

- una jeringa nueva precargada de Neulastim®, y
- algodón con alcohol o similar.

¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neulastim®?

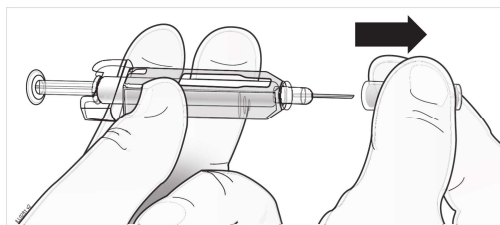
1. Saque la jeringa de la nevera. Deje la jeringa a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos o sostenga la jeringa precargada suavemente entre sus manos durante unos minutos. De este modo la inyección será más cómoda. No caliente Neulastim® de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en el microondas ni en agua caliente). Adicionalmente, no deje la jeringa precargada expuesta directamente a la luz solar.

2. No agite la jeringa precargada.
3. **No** retire el capuchón de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
4. Compruebe la fecha de vencimiento de la etiqueta de la jeringa precargada (Vence). No la use si ha pasado el último día del mes indicado.
5. Compruebe el aspecto de Neulastim®. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa turbidez o partículas en el mismo.
6. **Lávese cuidadosamente las manos.**
7. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

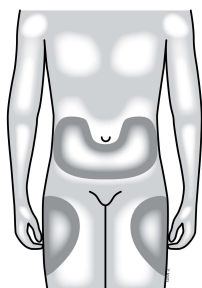
¿Cómo preparo mi inyección de Neulastim®?

Antes de inyectarse Neulastim®, debe hacer lo siguiente:

1. Para evitar doblar la aguja, tire suavemente del capuchón de la aguja sin girarla, como se muestra en la figura.
2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.
3. Puede que observe una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. Usted no debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con una burbuja de aire es inofensiva.
4. Ahora ya puede usar la jeringa precargada.



Dónde me pongo la inyección?



Los lugares más adecuados para ponerse la inyección uno mismo son:

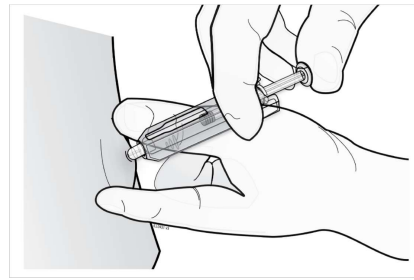
- La parte superior de los muslos; y
- el abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo.

Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos.

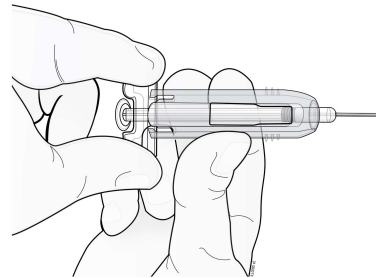
¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellízquela (sin apretar) entre el pulgar y el índice.
2. Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su médico, enfermero o farmacéutico.
3. Inyecte la dosis prescrita subcutáneamente como lo ha indicado su doctor, enfermero o farmacéutico.

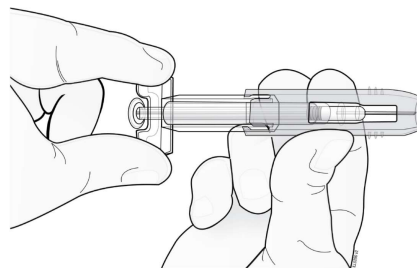
4. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, manteniendo la piel pellizcada en todo momento hasta que la jeringa esté vacía.



5. Retire la aguja y suelte la piel.
6. Con la aguja **apuntando a la dirección contraria a usted**, sostenga la jeringa por el soporte de plástico transparente con una mano.



7. Suavemente deslice el protector de seguridad sobre la aguja y asegure que esté sellada. No agarre el protector de seguridad muy firmemente mientras que deslice sobre la aguja.



No vuelva a poner el capuchón de la aguja sobre la aguja.

8. Si observa un resto de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote el lugar de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un vendaje.
9. Utilice cada jeringa para una sola inyección. No use el resto de Neulastim® que haya podido quedar en la jeringa.

Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o enfermero.

Deshacerse de las jeringas usadas

- **No vuelva a poner el capuchón en las agujas ya usadas.**
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- **Las jeringas usadas deben eliminarse** acuerdo con la normativa local. Pregunte a su farmacéutico como eliminar los medicamentos que ya no se necesitan. Estas medidas ayudaran a proteger el medio ambiente.

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

Contacte a su profesional de la salud o farmacéutico para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

En el caso de omitir una dosis, contacte a su profesional de la salud.

Perú:

Para obtener información científica adicional sobre el producto, contáctese con TECNOFARMA S.A. al 700-3000 o por correo electrónico a info@tecnofarma.com.pe.



6. FABRICANTE

Fabricado por:
Amgen Manufacturing Limited,
Road 31, Km 24,6
Juncos, 00077
Puerto Rico (EE.UU.)

7. FECHA DE REFERENCIA

Versión 5
Noviembre 2022