

FICHA TÉCNICA

A) NOMBRE DEL PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

FULPHILA

Pegfilgrastim 6 mg/0.6 mL

Solución inyectable

B) COMPOSICIÓN

Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim* en 0.6 mL de solución inyectable. La concentración es de 10 mg/mL referida sólo a proteína**.

* Se produce mediante tecnología del ADN recombinante en *Escherichia coli*, seguida de conjugación con polietilenglicol (PEG).

** La concentración es de 20 mg/ml si se incluye la parte del 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 “Propiedades farmacodinámicas”.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 30 mg de sorbitol (E420) (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección “Lista de excipientes”.

C) INFORMACION CLÍNICA

C.1) Indicaciones terapéuticas

Fulphila está indicado en la 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).

C.2) Dosis y vía de administración

El tratamiento con pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología, hematología, o ambas.

Posología

Se recomienda una dosis de pegfilgrastim de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrada a partir de las 24 horas de la quimioterapia citotóxica.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en niños. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Fulphila se administra en inyección por vía subcutánea. Las inyecciones se deben colocar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Para consultar las instrucciones sobre la manipulación del producto farmacéutico antes de la administración, ver sección “Precauciones especiales de manipulación y para eliminar el producto”.

C.3) Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección “Lista de excipientes”.

C.4) Advertencias y precauciones

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, se deben registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Pacientes con leucemia mieloide o síndromes mielodisplásicos

Los datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto similar a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia severa en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo* (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”). 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 esa población de pacientes.

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs) pueden estimular el crecimiento de células mieloides *in vitro* y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

No se han investigado la seguridad y la 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 para establecer el diagnóstico diferencial de transformación de blastos en leucemia mieloide crónica frente a LMA.

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

Aspectos generales

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. No debe utilizarse este producto farmacéutico para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas posológicas establecidos.

Acontecimientos adversos pulmonares

Tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs), se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltraciones pulmonares o neumonía pueden presentar un riesgo mayor (ver sección "Reacciones adversas").

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de neutrófilos pueden ser los síntomas 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 "Reacciones adversas").

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resuelven tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de G-CSFs, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección “Reacciones adversas”).

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y se han notificado casos de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales (ver sección “Reacciones adversas”). Por lo tanto, el tamaño del bazo debe controlarse cuidadosamente (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los pacientes que refieran 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 las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda controlar regularmente las plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administra en monoterapia o en combinación con agentes quimioterápicos que se conocen por causar trombocitopenia grave.

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

En el estudio observacional poscomercialización, la combinación de pegfilgrastim con quimioterapia y/o radioterapia se ha asociado con el desarrollo del síndrome mielodisplásico (SMD) y de leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón (ver sección “Reacciones adversas”). Se debe monitorizar a los pacientes que reciban este tratamiento para detectar la aparición de signos y síntomas de SMD o LMA.

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 “Reacciones adversas”). Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio adecuados y estar alerta sobre la posible asociación de este producto farmacéutico al aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado acontecimientos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren entre 24 y 48 horas después de la administración y concuerdan con los efectos farmacodinámicos de este producto farmacéutico. En consistencia con los efectos clínicos y el potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el

tratamiento con este producto farmacéutico, si el recuento de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el nadir 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 un estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Síndrome de Stevens-Johnson

Rara vez se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que puede poner en peligro la vida o llegar a ser mortal, en asociación con el tratamiento con pegfilgrastim. Si el paciente ha desarrollado SJS 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 una actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis en pacientes a los que se les administra G-CSF como pegfilgrastim. Los síntomas experimentados fueron 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 G-CSF. Ver sección “Reacciones adversas”.

Otras advertencias

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y la eficacia de pegfilgrastim en la movilización de células madre de la sangre en pacientes o donantes sanos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Excipientes

Sorbitol

Este producto farmacéutico contiene 30 mg de sorbitol en cada jeringa precargada, que equivale a 50 mg/mL. Debe tenerse en cuenta el efecto aditivo de la administración simultánea de varios medicamentos que contengan sorbitol (o fructosa) y del consumo dietético de sorbitol (o fructosa).

Sodio

Este producto farmacéutico contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 6 mg, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

C.5) Interacciones 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 a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los

ensayos clínicos, pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no se ha evaluado en pacientes. En modelos animales, se ha demostrado que la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos aumenta la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se han 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.

No se han evaluado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizado estudios específicos de interacción o metabolismo; sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

C.6) Administración durante el embarazo y la lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegfilgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección “Datos preclínicos sobre seguridad”). No se recomienda utilizar pegfilgrastim durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de pegfilgrastim/metabolitos en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con Fulphila tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Pegfilgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas hembras y machos en 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 “Datos preclínicos sobre seguridad”).

C.7) Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

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

C.8) Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más comunmente fueron dolor óseo (muy frecuente $[\geq 1/10]$) y dolor musculoesquelético (frecuente $[\geq 1/100$ a $< 1/10]$). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubefacción e hipotensión (poco frecuente $[\geq 1/1.000$ a $< 1/100]$). En pacientes en tratamiento con pegfilgrastim pueden producirse reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuente) (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Se ha notificado de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de G-CSFs; ver sección “Advertencias y precauciones” y sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” abajo.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado, tras la administración de pegfilgrastim, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos mortales (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Ha habido casos poco frecuentes en los que se ha producido insuficiencia respiratoria o SDRA, potencialmente mortal (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Se han notificado poco frecuentemente casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Tabla de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye 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 Rotura 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	Náuseas 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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor musculoesquelético, dolor en el cuello)		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²	
Trastornos generales y		Dolor en la zona de la	Reacciones en el	

alteraciones en el lugar de administración		inyección ¹ ; Dolor torácico no-cardíaco	lugar de la inyección ²	
Exploraciones complementarias			Aumento de la lactato deshidrogenasa y la fosfatasa alcalina ¹ Aumento transitorio de ALT o AST en las pruebas de la función hepática ¹	

1 Ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" abajo.

2 Se ha identificado esta reacción adversa en la etapa de farmacovigilancia, pero esta no se ha observado en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la categoría de frecuencia de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Con el tratamiento inicial o de seguimiento con pegfilgrastim, se han notificado reacciones en la zona de la inyección, incluidos eritema en la zona de la inyección (poco frecuente) y dolor en la zona de la inyección (frecuente).

Se han notificado casos frecuentes de leucocitosis (recuentos de los leucocitos $> 100 \times 10^9/L$) (ver sección "Advertencias y precauciones").

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos leves o moderados reversibles y sin efectos clínicos asociados del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; y

fueron poco frecuentes los aumentos leves o moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados de la lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado con poca frecuencia elevaciones en las pruebas de la función hepática de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

En un estudio epidemiológico, se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar SMD/LMA después de recibir un tratamiento combinado de pegfilgrastim con quimioterapia y/o radioterapia en los pacientes con cáncer de mama o cáncer de pulmón (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de G-CSFs. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, sepsis, pacientes que toman varios medicamentos quimioterápicos o que se someten a aféresis (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Población pediátrica

La experiencia en niños y adolescentes es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños de menor edad, entre 0-5 años (92 %), en comparación con niños de mayor edad, entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80 % y 67 %), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo (ver secciones “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al producto farmacéutico 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 Pharmaris Perú, al correo electrónico farmacovigilanciaperu@pharmaris.com, como titular del registro sanitario de este producto farmacéutico, o al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

C.9) Sobredosis y tratamiento

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 no microcítico sin reacciones adversas graves. Los acontecimientos adversos fueron similares a aquellos que se observaron en los pacientes que recibieron dosis menores de pegfilgrastim.

D) PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

D.1) Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, factores estimuladores de colonias, código ATC: L03AA13.

Fulphila es un producto farmacéutico biosimilar.

El factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Pegfilgrastim es un conjugado covalente del G-CSF 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 un menor aclaramiento renal. Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causando un aumento marcado de los neutrófilos en la sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y/o linfocitos. Al igual que 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, G-CSF *in vitro* ha demostrado propiedades estimuladoras sobre las células endoteliales humanas. G-CSF puede promover el crecimiento *in vitro* de las células mieloides, incluidas las células tumorales, y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

En dos ensayos pivotaes, con asignación aleatoria y con doble enmascaramiento 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 esta pauta de quimioterapia suele ocasionar una duración media de la neutropenia de grado 4 de 5 a 7 días, y de un 30-40 % de incidencia de neutropenia febril. En un ensayo (n=157) en que se usó una dosis fija de 6 mg de pegfilgrastim, la duración media de la neutropenia de grado 4 para el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,8 días en comparación con los 1,6 días del grupo tratado con filgrastim (diferencia de 0,23 días, IC del 95 %: -0,15; 0,63). Durante el ensayo completo, el porcentaje de neutropenia febril fue del 13 % de los pacientes tratados con pegfilgrastim en comparación con el 20 % de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 7 %, IC del 95 %: -19 %; 5 %). En un segundo ensayo (n=310) en el que se usó una dosis ajustada según el peso (100 µg/kg), la duración media de la neutropenia de grado 4 en el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,7 días, en comparación con los 1,8 días en el grupo tratado con filgrastim (diferencia de 0,03 días, IC del 95 %: -0,36; 0,30). El porcentaje total de neutropenia febril fue del 9 % de los

pacientes tratados con pegfilgrastim y del 18 % de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 9 %, IC del 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 10-20% (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 a las 24 horas (Día 2) tras la quimioterapia de 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 antiinfecciosos 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 "Advertencias y precauciones").

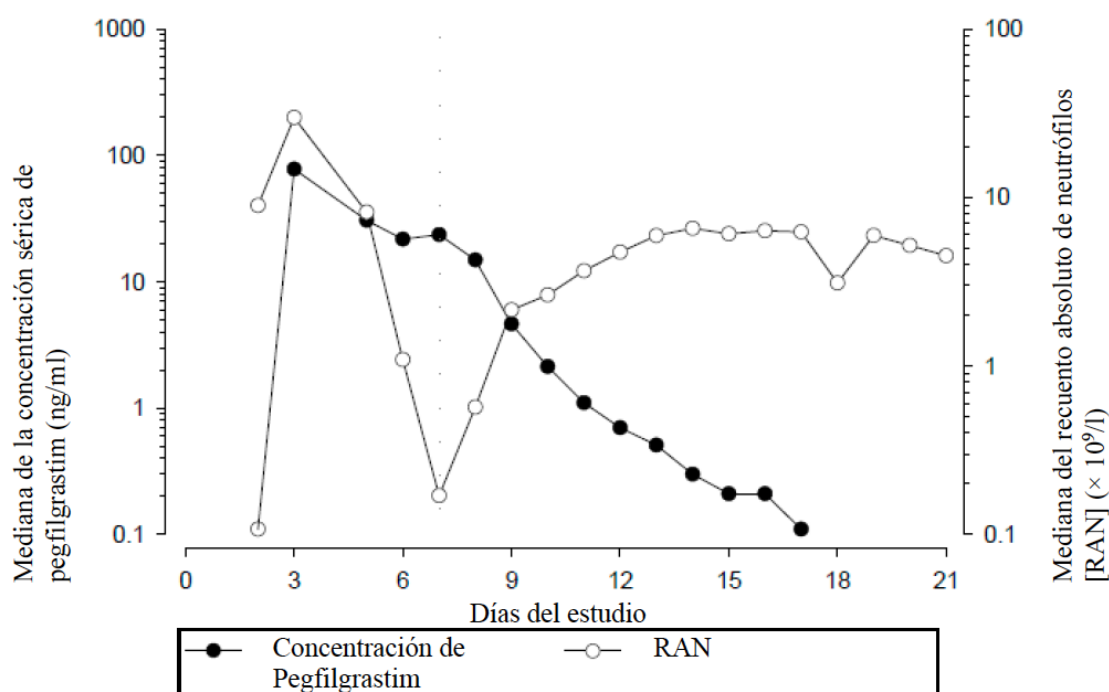
En un ensayo de fase II (n=37), sin enmascaramiento, multicéntrico, de asignación aleatoria en pacientes pediátricos con sarcoma, que recibieron 100 µg/kg de pegfilgrastim tras el ciclo 1 de quimioterapia con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida (VAdriaC/IE), se observó una mayor duración de la neutropenia grave (neutrófilos < 0,5 × 10⁹/L) en niños de menor edad, entre 0-5 años (8,9 días), en comparación con niños de mayor edad, entre 6-11 años y entre 12-21 años (6 días y 3,7 días, respectivamente), y adultos. Adicionalmente, se observó mayor incidencia de neutropenia febril en niños de menor edad, entre 0-5 años (75 %), en comparación con niños de mayor edad,

entre 6-11 años y entre 12-21 años (70 % y 33 %, respectivamente) y adultos (ver sección “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

D.2) Propiedades farmacocinéticas

Tras una única administración subcutánea de pegfilgrastim, la concentración sérica máxima de pegfilgrastim ocurre de 16 a 120 horas después de la administración y las concentraciones séricas 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 los 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 de la concentración sérica de pegfilgrastim y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en pacientes tratados con quimioterapia después de la administración de una única inyección de 6 mg.



Debido al mecanismo de aclaramiento regulado por los neutrófilos, no se espera que la farmacocinética de pegfilgrastim se vea afectada por deficiencias renales o hepáticas. En un ensayo abierto de dosis única (n=31), los diferentes estadios de la insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal crónica en diálisis, no tuvieron impacto sobre la farmacocinética de pegfilgrastim.

Pacientes de edad avanzada

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, que recibieron 100 µg/kg de pegfilgrastim tras completar la quimioterapia con VAdriaC/IE. El grupo de menor edad (0-5 años) presentó una media de exposición más alta a pegfilgrastim (área bajo la curva, AUC) (\pm desviación estándar) ($47,9 \pm 22,5$ µg h/mL) que los niños de mayor edad, entre 6-11 años y entre 12-21 años ($22,0 \pm 13,1$ µg h/mL y $29,3 \pm 23,2$ µg h/mL, respectivamente) (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). Con la excepción del grupo de menor edad (0-5 años), la AUC media en pacientes pediátricos fue similar a la de los 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 "Reacciones adversas" y "Propiedades farmacodinámicas").

D.3) Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos procedentes de estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas mostraron los efectos farmacológicos esperados incluyendo los aumentos del recuento de leucocitos, hiperplasia mieloide en la 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 ha demostrado 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 en 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 con pegfilgrastim por vía subcutánea. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

E) DATOS FARMACEUTICOS

E.1) Lista de excipientes

Acetato*

D-Sorbitol

Polisorbato 20

Sodio*

Agua para inyección

* El acetato sódico se forma en la titulación del ácido acético glacial con hidróxido sódico.

E.2) Incompatibilidades

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

E.3) Tiempo de vida útil

36 meses.

E.4) Precauciones especiales de conservación

Conservar en el refrigerador (entre 2 °C y 8 °C).

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

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

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

E.5) Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo un blíster de PVC incoloro por un lado y papel Kraft por otro lado con 1 jeringa precargada de vidrio tipo I incoloro x 0.6mL, con tapón - émbolo y aguja de acero inoxidable 29 G x ½ pulgada con protector automático

E.6) Precauciones especiales de manipulación y para eliminar el producto

Antes de administrar Fulphila se debe comprobar visualmente que la solución esté 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.

Deje que la jeringa precargada para administración manual alcance la temperatura ambiente durante 30 minutos antes de utilizarla.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fecha de revisión de texto de la ficha técnica: 11 de octubre de 2021

Fabricado por: **Biocon Biologics India Limited**

Bajo licencia de: **Mylan Pharmaceuticals Private Limited**

Importado por: **Pharmaris Perú S.A.C.**