

1 INDICACIONES Y USOS

UDENYCA está indicado para disminuir la incidencia de la infección, manifestada por la neutropenia febril, en pacientes con malignidades no mieloides tratados con medicamentos anti-cancerígenos mielosupresores asociados con una incidencia clínicamente significativa de neutropenia febril [ver Estudios Clínicos (14)].

Limitaciones de Uso

UDENYCA no está indicado para la movilización de células progenitoras de sangre periférica para trasplante de células madres hematopoyéticas.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pacientes con Cáncer Tratados con Quimioterapia Mielosupresora

La dosis recomendada de UDENYCA es una inyección subcutánea única de 6 mg administrada una vez por ciclo de quimioterapia. Para la dosis en pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg, referirse a la Tabla 1. No administrar UDENYCA entre los 14 días antes y 24 horas después de la administración de una quimioterapia citotóxica.

2.2 Administración

UDENYCA se administra por vía subcutánea mediante una jeringa precargada de dosis única para uso manual.

Antes de utilizar, retirar el envase del refrigerador y dejar que la jeringa precargada UDENYCA alcance la temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos. Eliminar toda jeringa precargada que haya quedado a temperatura ambiente por más de 48 horas.

Inspeccionar visualmente los productos medicinales parenterales (jeringa precargada) para detectar materia particulada y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No administrar UDENYCA si se observa decoloración o partículas.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada no está fabricado con látex de goma natural.

Pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

La jeringa precargada UDENYCA no está diseñada para permitir una administración directa de dosis menores a 0,6 mL (6 mg). La jeringa no tiene marcas de graduación que son necesarias para medir adecuadamente las dosis de UDENYCA menores a 0,6 mL (6 mg) para administración directa a los pacientes. Por lo tanto, no se recomienda la administración directa a los pacientes que requieren dosis menores a 0,6 mL (6 mg) debido al potencial de error de dosificación. Referirse a la Tabla 1.

Tabla1. Dosificación de UDENYCA para pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

Peso Corporal	Dosis de UDENYCA	Volumen a Administrar
Menos de 10 kg*	Ver a continuación*	Ver a continuación*
10 – 20 kg	1,5 mg	0,15 mL
21 – 30 kg	2,5 mg	0,25 mL
31 – 44 kg	4 mg	0,4 mL

*Para pacientes pediátricos que pesan menos de 10 kg, administrar 0,1 mg/ kg (0,01 mL/ kg) de UDENYCA

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyectable: solución límpida, transparente, sin conservantes, que contiene 6 mg/ 0,6 mL en una jeringa precargada de dosis única para uso manual solamente.

4 CONTRAINDICACIONES

UDENYCA está contraindicado en pacientes con antecedente de reacciones alérgicas graves a los productos que contienen pegfilgrastim o filgrastim. Las reacciones incluyeron anafilaxia. [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Rotura Esplénica

La rotura esplénica, incluyendo los casos mortales, puede ocurrir luego de la administración de los productos que contienen pegfilgrastim. Evaluar si hay agrandamiento del bazo o rotura esplénica en pacientes que informan dolor de hombro o abdominal superior izquierdo después de recibir UDENYCA.

5.2 Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) puede ocurrir en pacientes que reciben productos que contienen pegfilgrastim. Evaluar a los pacientes que desarrollen fiebre e infiltraciones pulmonares o dificultad respiratoria después de recibir UDENYCA por ARDS. Discontinuar UDENYCA en pacientes con ARDS.

5.3 Reacciones Alérgicas Graves

Pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxia, en pacientes que reciben productos que contienen pegfilgrastim. La mayoría de los eventos informados ocurrieron con la exposición inicial. Las reacciones alérgicas, que incluyen anafilaxia, pueden repetirse dentro de algunos días después de la discontinuación del tratamiento anti-alérgico inicial. Discontinuar permanentemente UDENYCA en pacientes con reacciones alérgicas graves. No administrar UDENYCA a pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a los productos que contienen pegfilgrastim o filgrastim.

5.4 Uso en Pacientes con Trastornos de Células Falciformes

Las crisis de células falciformes graves y algunas veces mortales pueden ocurrir en pacientes con trastornos de células falciformes con los productos que contienen pegfilgrastim. Discontinuar UDENYCA si ocurre crisis de células falciformes.

5.5 Glomerulonefritis

Ocurrió glomerulonefritis en pacientes tratados con productos que contienen pegfilgrastim. Estos diagnósticos se basaron en azotemia, hematuria (microscópica y macroscópica), proteinuria y biopsia renal. Por lo general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o discontinuación de los productos que contienen pegfilgrastim. Si se sospecha glomerulonefritis, evaluar la causa. Si fuera probable la causalidad, considerar la reducción o interrupción de la dosis de UDENYCA.

5.6 Leucocitosis

Se observaron recuentos de glóbulos blancos (WBC) de $100 \times 10^9 /L$ o mayores en pacientes tratados con productos que contienen pegfilgrastim. Se recomienda controlar el recuento sanguíneo completo (CBC) durante el tratamiento con UDENYCA.

5.7 Trombocitopenia

Se informó trombocitopenia en pacientes que reciben productos de pegfilgrastim. Controlar los recuentos de plaquetas.

5.8 Síndrome de Fuga Capilar

Se informó Síndrome de Fuga Capilar después de la administración del G-CSF, incluyendo productos que contienen pegfilgrastim, y está caracterizado por hipotensión, hipoalbuminemia, edema, y hemoconcentración. Los episodios varían en frecuencia, gravedad y pueden tener riesgo de vida si el tratamiento se retrasa. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de fuga capilar deben ser monitoreados minuciosamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir una necesidad de cuidado intensivo.

5.9 Potencial para los Efectos estimulantes de Crecimiento Tumoral en Células Malignas

El receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), a través del cual actúan los productos que contienen pegfilgrastim y los productos que contienen filgrastim, fue hallado en las líneas celulares tumorales. No puede excluirse la posibilidad de que los productos que contienen pegfilgrastim actúen como un factor de crecimiento para cualquier tipo de tumor, incluyendo malignidades mieloides y mielodisplasia, enfermedades para las que los productos que contienen pegfilgrastim no están aprobados.

5.10 Síndrome Mielodisplásico (MDS) y Leucemia Mieloide Aguda (AML) en pacientes con Cáncer de Mama y de Pulmón

MDS y AML se han asociado con el uso de productos de pegfilgrastim junto con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. Supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de MDS/AML en estos entornos.

5.11 Aortitis

Se informó aortitis en pacientes tratados con productos que contienen pegfilgrastim. Puede ocurrir tan pronto como en la primera semana después de iniciar la terapia. Las manifestaciones pueden incluir signos y síntomas generalizados tales como fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína c-reactiva y recuento de glóbulos blancos). Considerar aortitis en pacientes que desarrollan estos signos y síntomas sin etiología conocida. Discontinuar UDENYCA si se sospecha aortitis.

5.12 Imagen Nuclear

La actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento del factor de crecimiento estuvo asociada a los cambios de imágenes óseas positivas y transitorias. Esto debe considerarse al interpretar los resultados de las imágenes óseas.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Rotura Esplénica [ver Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda [ver Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Reacciones Alérgicas Graves [ver Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Uso en Pacientes con Trastornos de Células Falciformes [ver Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Glomerulonefritis [ver Advertencias y Precauciones (5.5)]
- Leucocitosis [ver Advertencias y Precauciones (5.6)]
- Trombocitopenia [ver Advertencias y precauciones (5.7)]

- Síndrome de Fuga Capilar [ver Advertencias y Precauciones (5.8)]
- Potencial para los Efectos estimulantes de Crecimiento Tumoral en Células Malignas [ver Advertencias y Precauciones (5.9)]
- Síndrome Mielodisplásico [ver Advertencias y precauciones (5.10)]
- Leucemia Mieloide Aguda [ver Advertencias y precauciones (5.10)]
- Aortitis [ver Advertencias y Precauciones (5.11)]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo conforme a condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y no puede reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos llevados a cabo con pegfilgrastim se basan en 932 pacientes tratados con pegfilgrastim en siete ensayos clínicos aleatorizados. La población fue de 21 a 88 años de edad y el 92% era de sexo femenino. La etnicidad fue 75% Caucásica, 18% Hispánica, 5% Raza Negra, y 1% Asiática. Los pacientes con tumores de mama (n = 823), pulmón y torácicos (n = 53) y linfoma (n = 56) recibieron pegfilgrastim después de una quimioterapia citotóxica no mieloablativa. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis única de 100 mcg/ kg (n = 259) o una dosis única de 6 mg (n = 546) por ciclo de quimioterapia durante 4 ciclos.

Los siguientes datos de reacciones adversas en la Tabla 2 corresponden a un estudio aleatorizado, a doble ciego, con control de placebo en pacientes con cáncer de mama metastásico o no metastásico tratados con docetaxel 100 mg/ m² cada 21 días (Estudio 3). Se aleatorizó un total de 928 pacientes para recibir ya sea 6 mg de pegfilgrastim (n = 467) o placebo (n = 461). Los pacientes tenían entre 21 y 88 años de edad y el 99% era de sexo femenino. La etnicidad fue 66% Caucásica, 31% Hispánica, 2% Raza Negra, y <1% Asiática, Americana Nativa u otra.

Las reacciones más comunes que ocurrieron en ≥ 5% de los pacientes y con una diferencia entre grupos de ≥ 5% mayor en el grupo tratado con pegfilgrastim en ensayos clínicos controlados con placebo son dolor de huesos y dolor en las extremidades.

Tabla 2. Reacciones Adversas con una Incidencia Mayor ≥ 5% en los Pacientes tratados con Pegfilgrastim en Comparación con el Placebo en el Estudio 3

Sistema Corporal Reacción Adversa	Placebo (N= 461)	6 mg de pegfilgrastim SC el Día 2 (N= 467)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de huesos	26%	31%
Dolor en las Extremidades	4%	9%

Leucocitosis

En los estudios clínicos, se observó leucocitosis (recuentos de WBC > 100 x 10⁹/L) en menos del 1% de los 932 pacientes con malignidades no mieloides tratados con pegfilgrastim. No se informaron complicaciones atribuibles a leucocitosis en los estudios clínicos.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por diversos factores incluyendo la metodología del ensayo, manipulación de las muestras, tiempo de recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en los estudios descriptos a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con productos que contienen pegfilgrastim puede ser engañosa.

Se detectaron anticuerpos de unión a pegfilgrastim utilizando el ensayo BIAcore. El límite aproximado de detección para este ensayo es 500 ng/ mL. Se detectaron los anticuerpos de unión pre-existentes en aproximadamente el 6% (51/ 849) de pacientes con cáncer de mama metastásico. Cuatro de 521 sujetos tratados con pegfilgrastim que eran negativos en el inicio desarrollaron anticuerpos de unión a pegfilgrastim luego del tratamiento. Ninguno de estos 4 pacientes tuvo evidencia de anticuerpos neutralizantes detectados utilizando un bioensayo basado en células.

6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de los productos que contienen pegfilgrastim. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Rotura esplénica y esplenomegalia (bazo agrandado) [ver Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) [ver Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, erupción dérmica, urticaria, enrojecimiento y eritema generalizado [ver Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Crisis de Células Falciformes [ver Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Glomerulonefritis [ver Advertencias y Precauciones (5.5)]
- Leucocitosis [ver Advertencias y Precauciones (5.6)]
- Trombocitopenia [ver Advertencias y Precauciones (5.7)]
- Síndrome de Fuga Capilar [ver Advertencias y Precauciones (5.8)]
- Reacciones en el lugar de la inyección
- Síndrome de Sweet (*dermatosis neutrofilica febril aguda*), vasculitis cutánea
- Síndrome Mielodisplásico (MDS) y Leucemia Mieloide Aguda (AML) en pacientes con cáncer de mama y de pulmón que reciben quimioterapia o radioterapia [consulte Advertencias y precauciones (5.10)]
- Aortitis [ver Advertencias y Precauciones (5.11)]
- Hemorragia alveolar

Notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., por correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar o farmacovigilancia2@gador.pe.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Si bien los datos disponibles con el uso de UDENYCA o del producto que contiene pegfilgrastim en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer si existe un riesgo asociado con el medicamento de principales defectos de nacimiento, aborto, o resultados fetales o maternos adversos, existen datos disponibles de estudios publicados en mujeres embarazadas expuestas a productos que contienen filgrastim. Estos estudios no han establecido una asociación del uso del producto que contiene filgrastim durante el embarazo con principales defectos de nacimiento, aborto o resultados fetales o maternos adversos.

En estudios llevados a cabo en animales, no hubo evidencia de toxicidad reproductiva/ de desarrollo en la cría de ratas preñadas tratadas con dosis acumuladas de pegfilgrastim aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada (en base al área de superficie corporal). En las conejas preñadas, hubo un aumento de embrioletalidad y se produjeron abortos espontáneos con cuatro veces la dosis máxima humana recomendada que ocurrió simultáneamente con los signos de toxicidad materna (ver Datos).

Se desconoce el riesgo de base calculado de principales defectos de nacimiento y aborto para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defecto de nacimiento, pérdida u otro resultado adverso. En la población general estadounidense, el riesgo de base calculado de principales defectos de nacimiento y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

Las conejas preñadas fueron tratadas con pegfilgrastim por vía subcutánea en días alternos durante el período de organogénesis. Con dosis acumuladas que oscilaron desde la dosis humana aproximada hasta aproximadamente 4 veces la dosis humana recomendada (en base al área de superficie corporal), las conejas tratadas mostraron disminución del consumo de alimento materno, pérdida de peso materno, como así también reducción de los pesos corporales fetales y demora en la osificación del cráneo fetal; sin embargo, no se observaron anomalías estructurales en la cría en ningún estudio. Se observaron aumentos de incidencia de pérdidas posteriores a la implantación y abortos espontáneos (más de la mitad de los embarazos) con las dosis acumuladas de aproximadamente 4 veces la dosis humana recomendada, los cuales no se observaron cuando las conejas preñadas fueron expuestas a la dosis humana recomendada.

Se llevaron a cabo tres estudios en ratas preñadas administradas con pegfilgrastim con dosis acumuladas de hasta aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada en las siguientes etapas de gestación: durante el período de organogénesis, desde el apareamiento hasta la primera mitad del embarazo; y desde el primer trimestre hasta el parto y la lactancia. No se observó evidencia de pérdida fetal ni malformaciones estructurales en ningún estudio. Las dosis acumuladas equivalentes a aproximadamente 3 a 10 veces la dosis humana recomendada dieron como resultado evidencia transitoria de costillas onduladas en fetos de madres tratadas (detectado al final de la gestación pero luego no estuvo presente en las crías evaluadas en el final de la lactancia)

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de productos que contienen pegfilgrastim en la leche humana, los efectos en el niño amamantado, o los efectos en la producción de leche. Otros productos que contienen filgrastim son secretados en pequeñas cantidades en la leche materna, y los productos que contienen filgrastim no son absorbidos por neonatos. Los beneficios de desarrollo y salud de amamantar deben considerarse con respecto a la necesidad clínica de UDENYCA de la madre y cualquier potencial efecto adverso en el niño amamantado a partir de UDENYCA o de la condición materna subyacente.

8.4 Uso Pediátrico

Se estableció la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes pediátricos. No se identificaron diferencias en la seguridad entre los pacientes adultos y los pacientes pediátricos tratados con pegfilgrastim en base a la vigilancia posterior a la comercialización y a la revisión de la literatura científica.

El uso de pegfilgrastim en pacientes pediátricos para neutropenia inducida por quimioterapia se basa en estudios adecuados y bien contralados llevados a cabo en adultos con datos de seguridad y farmacocinéticos adicionales en pacientes pediátricos con sarcoma [ver *Farmacología Clínica* (12.3) y *Estudios Clínicos* (14)].

8.5 Uso Geriátrico

De los 932 pacientes con cáncer tratados con pegfilgrastim en estudios clínicos, 139 (15%) tenían 65 años de edad y mayores, y 18 (2%) tenían 75 años de edad y mayores. No se observaron diferencias en la seguridad ni en la efectividad entre los pacientes de 65 años de edad y mayores y los pacientes menores.

10 SOBREDOSIS

La sobredosis de los productos que contienen pegfilgrastim puede causar leucocitosis y dolor de huesos. Los eventos de edema, disnea y efusión pleural se han informado en un único paciente que fue administrado con pegfilgrastim durante 8 días consecutivos por error. En el caso de una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado por reacciones adversas [ver *Reacciones Adversas (6.1)*].

11 DESCRIPCIÓN

Pegfilgrastim es un conjugado covalente del G-CSF humano metionil recombinante y monometoxipolietilenglicol. El G-CSF humano metionil recombinante es hidrosoluble, una proteína de 175 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 19 kilodaltons (kDa). El G-CSF humano metionil recombinante se obtiene de la fermentación bacteriana de una cepa de *E coli* transformada con un plásmido genéticamente diseñado que contiene el gen G-CSF humano. Durante el proceso de fabricación de pegfilgrastim, la fermentación se lleva a cabo en un medio de nutrientes que contiene el antibiótico kanamicina. Sin embargo, la kanamicina se elimina en el proceso de fabricación y no se detecta en el producto final. Para producir pegfilgrastim, una molécula de monometoxipolietilenglicol de 20 kDa se une covalentemente a un residuo metionil N-terminal del G-CSF humano metionil recombinante. El peso molecular promedio de pegfilgrastim es de aproximadamente 39 kDa.

La inyección UDENYCA (pegfilgrastim) se suministra en jeringas precargadas de 0,6 mL para inyección subcutánea manual. La jeringa precargada no tiene marcas de graduación y está diseñada para administrar los contenidos totales de la jeringa (6 mg/ 0,6 mL).

Cada jeringa contiene 6 mg de pegfilgrastim (en base al peso de la proteína) en una solución estéril, límpida, transparente y sin conservantes (pH 4,0).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Los productos que contienen pegfilgrastim son factores estimulantes de colonias que actúan en las células hematopoyéticas mediante la unión a receptores de superficie celular específicos, estimulando por lo tanto la proliferación, diferenciación, compromiso y la activación funcional celular final.

12.2 Farmacodinamia

Los datos de animales y los datos clínicos en seres humanos sugieren una correlación entre la exposición de los productos que contienen pegfilgrastim y la duración de la neutropenia grave como predictor de eficacia. La selección del régimen de dosificación de UDENYCA se basa en la reducción de la duración de la neutropenia grave.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de pegfilgrastim se estudió en 379 pacientes con cáncer. La farmacocinética de pegfilgrastim no fue lineal, y el aclaramiento disminuyó con aumentos en la dosis. La unión del receptor del neutrófilo es un componente importante del aclaramiento de pegfilgrastim, y el aclaramiento del suero está directamente relacionada con las cantidades de neutrófilos. Además de las cantidades de neutrófilos, el peso corporal pareció ser un factor. Los pacientes con mayores pesos corporales experimentaron mayores exposiciones sistémicas a pegfilgrastim después de recibir una dosis estándar para el peso corporal. Se observó una gran variabilidad en la farmacocinética de pegfilgrastim. La vida media de pegfilgrastim osciló de 15 a 80 horas después de la inyección subcutánea.

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética de pegfilgrastim, y no se observaron diferencias en la farmacocinética de los pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad) en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años de edad) [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.5)*].

Insuficiencia renal

En un estudio de 30 sujetos con diversos grados de disfunción renal, incluyendo enfermedad renal terminal, la disfunción renal no tuvo efecto en la farmacocinética de pegfilgrastim.

Pacientes Pediátricos con Cáncer Tratados con Quimioterapia Mielosupresora

La farmacocinética y la seguridad de pegfilgrastim se estudiaron en 37 pacientes pediátricos con sarcoma en el Estudio 4 [ver Estudios Clínicos 14.1]. La exposición sistémica media (\pm desviación estándar [SD]) (AUC 0-inf) de pegfilgrastim después de la administración subcutánea con 100 mcg/kg fue de 47,9 (\pm 22,5) mcg·hr/mL en el grupo de menor edad (0 a 5 años, n = 11), 22,0 (\pm 13,1) mcg·hr/ mL en el grupo de 6 a 11 años (n = 10), y 29,3 (\pm 23,2) mcg·hr/mL en el grupo de 12 a 21 años de edad (n = 13). Las vidas medias de eliminación terminal de los grupos etarios correspondientes fueron 30,1 (\pm 38,2) horas, 20,2 (\pm 11,3) horas, y 21,2 (\pm 16,0) horas, respectivamente.

13 TOXICOLOGÍA PRE-CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o mutagénesis con productos que contienen pegfilgrastim.

Pegfilgrastim no afectó el desempeño reproductivo ni la fertilidad en ratas macho ni hembra con las dosis acumuladas semanales de aproximadamente 6 a 9 veces mayores que la dosis humana recomendada (en base al área de superficie corporal).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Pacientes con Cáncer Tratados con Quimioterapia Mielosupresora

Se evaluó pegfilgrastim en tres estudios randomizados, a doble ciego, controlados. Los Estudios 1 y 2 fueron estudios con control de activo que emplearon doxorubicin 60 mg/ m² y docetaxel 75 mg/ m² administrados cada 21 días durante hasta 4 ciclos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. El Estudio 1 investigó la utilidad de una dosis fija de pegfilgrastim. El Estudio 2 empleó una dosis ajustada por el peso. En ausencia del soporte del factor de crecimiento, se han informado regímenes similares de quimioterapia para obtener una incidencia del 100% de neutropenia grave (ANC < 0,5 x 10⁹/L) con una duración media de 5 a 7 días y una incidencia del 30% al 40% de neutropenia febril. En base a la correlación entre la duración de la neutropenia grave y la incidencia de la neutropenia febril hallada en los estudios con filgrastim, se eligió la duración de la neutropenia grave como el parámetro principal en ambos estudios, y se demostró la eficacia de pegfilgrastim mediante el establecimiento de la comparación con los pacientes tratados con filgrastim en los días promedios de duración de la neutropenia grave.

En el Estudio 1, 157 pacientes fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea única de pegfilgrastim (6 mg) el día 2 de cada ciclo de quimioterapia o filgrastim subcutáneo diario (5 mcg/ kg/ día) comenzando el día 2 de cada ciclo de quimioterapia. En el Estudio 2, 310 pacientes fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea única de pegfilgrastim (100 mcg/ kg) el día 2 o filgrastim subcutáneo diario (5 mcg/kg/ día) comenzando el día 2 de cada ciclo de quimioterapia.

Ambos estudios cumplieron con las principales medidas de resultado de eficacia de la demostración de que los días promedios de duración de la neutropenia grave de los pacientes tratados con pegfilgrastim no excedía la de los pacientes tratados con filgrastim por más de 1 día en el ciclo 1 de quimioterapia. Los días promedios de duración del ciclo 1 de neutropenia grave en el Estudio 1 fueron 1,8 días en el grupo tratado con pegfilgrastim en comparación con 1,6 días en el grupo tratado con filgrastim [diferencia en valores medios 0,2 (IC del 95% -0,2, 0,6)] y en el Estudio 2 fueron 1,7 días en el grupo tratado con pegfilgrastim en comparación con 1,6 días en el grupo tratado con Filgrastim [diferencia en valores medios 0,1 (IC del 95% -0,2, 0,4)].

Un parámetro secundario en ambos estudios fue los días de neutropenia severa en los ciclos 2 a 4 con resultados similares a aquellos para el ciclo 1.

El Estudio 3 fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, con control de placebo que empleó docetaxel 100 mg/m² administrado cada 21 días durante hasta 4 ciclos para el tratamiento de cáncer de mama metastásico o no metastásico. En este estudio, 928 pacientes fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea única de pegfilgrastim (6 mg) o placebo el día 2 de cada ciclo de quimioterapia. El Estudio 3 cumplió con la principal medida de resultado del ensayo de demostración de que la incidencia de la neutropenia febril (definida como una

temperatura $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ y ANC $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$) fue menor para los pacientes tratados con pegfilgrastim según se comparó con los pacientes tratados con placebo (1% versus 17%, respectivamente, $p < 0,001$). La incidencia de las hospitalizaciones (1% versus 14%) y el uso anti-infeccioso IV (2% versus 10%) para el tratamiento de la neutropenia febril también fue menor en los pacientes tratados con pegfilgrastim en comparación con los pacientes tratados con placebo.

El Estudio 4 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética [ver *Farmacología Clínica (12.3)*] de pegfilgrastim en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con sarcoma. Se eligieron pacientes con sarcoma tratados con quimioterapia entre 0 y 21 años de edad. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir pegfilgrastim subcutáneo como una dosis única de 100 mcg/kg ($n= 37$) o filgrastim subcutáneo con una dosis de 5 mcg/kg/ día ($n=6$) luego de la Quimioterapia Mielosupresora. La recuperación de los recuentos de neutrófilos fue similar en los grupos tratados con pegfilgrastim y los grupos tratados con filgrastim. La reacción adversa más común informada fue dolor de huesos.

16 PRESENTACIÓN/ CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

La inyección UDENYCA (pegfilgrastim) es una solución límpida, transparente, sin conservantes, suministrada en una jeringa precargada de dosis única con Protección de la Aguja UltraSafePassive™, que contiene 6 mg de pegfilgrastim.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada no está fabricado con látex de goma natural.

UDENYCA se presenta en una caja de cartón conteniendo 6 mg/0.6 ml de solución inyectable en una Jeringa precargada de vidrio tipo I Incoloro, con tapón – émbolo y una aguja de acero inoxidable 29 G x ½ con protector automático, en un blíster de tereftalato de polietileno (PETG) incoloro por un lado y tyvek por el otro.

La jeringa precargada UDENYCA no tiene marcas de graduación y está destinada solo a administrar los contenidos completos de la jeringa (6 mg/ 0,6 mL) para administración directa. No se recomienda el uso de la jeringa precargada para administración directa para pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg quienes requieren dosis menores a los contenidos completos de la jeringa.

Conservar refrigerado entre 2° y 8°C (36° a 46°F) en el envase para proteger de la luz. No agitar. Eliminar las jeringas almacenadas a temperatura ambiente por más de 48 horas. Evitar el congelamiento; si se congela, descongelar en el refrigerador antes de administrarla. Eliminar la jeringa si se congeló más de una vez.

17 INFORMACIÓN DE CONSULTA DEL PACIENTE

Advertir a los pacientes de los siguientes riesgos [Ver *Advertencias y Precauciones (5)*]:

- Rotura esplénica y esplenomegalia
- Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
- Reacciones alérgicas graves
- Crisis de células falciformes
- Glomerulonefritis
- Mayor riesgo de síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón que reciben pegfilgrastim junto con quimioterapia y/o radioterapia
- Síndrome de Fuga Capilar
- Aortitis

Instruir a los pacientes que se auto-administran UDENYCA utilizando la jeringa precargada de dosis única acerca de:

- La importancia de seguir las Instrucciones de Uso (ver Instrucciones de Uso)
- Peligros de reutilizar las jeringas
- La importancia de seguir los requisitos locales de una eliminación adecuada de las jeringas utilizadas.

18 COMPOSICIÓN

- Excipientes: ácido acético, acetato de sodio trihidrato, sorbitol (E420), polisorbato 20, agua para inyección c.s



UDENYCA™ (pegfilgrastim)

Importado por: Gadorpharma S.A.C

RUC: 20545665817 Av. Javier Prado Este 560 Int 1702 Lima – Perú.

Para más información, visite www.UDENYCA.com

Fecha de última revisión: febrero 2023