

FICHA TÉCNICA

ZIEXTENZO 6mg/0.6mL

Solución Inyectable

Pegfilgrastim

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziextenzo 6mg/0.6mL Solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim* (pegfilgrastim) en 0,6 ml de solución inyectable. La concentración es de 10 mg/ml referido solo a proteína**.

* Se produce por 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 5.1.

Excipientes con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 30 mg de sorbitol (E 420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Producto biológico biosimilar.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución inyectable, transparente de incolora a ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de Ziextenzo es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en niños. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

Ziextenzo es para uso por vía subcutánea.

Las inyecciones 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 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Advertencias y precauciones generales

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 5.1). 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 esa población de pacientes.

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF) 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 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 han establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con LMA *de novo* con citogenética t(15;17).

No se han investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. No debe utilizarse este medicamento para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos 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 historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo (ver sección 4.8).

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 dificultad respiratoria aguda (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado (ver sección 4.8).

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 factores estimuladores de colonias de granulocitos, 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 4.8).

Esplenomegalia y rotura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y se han notificado casos de rotura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.8). Por lo tanto, el tamaño del bazo debe controlarse cuidadosamente (p.ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de rotura 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 4.8). Se debe

monitorizar a los pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón 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 4.8). 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 y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis venooclusiva.

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 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 el 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 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. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. 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 después de la administración de G-CSF 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 G-CSF. Ver también sección 4.8.

Otras advertencias

No se han evaluado adecuadamente la seguridad y 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

Este medicamento contiene 30 mg de sorbitol en cada jeringa precargada equivalente a 50 mg/ml. 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.

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

4.5 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 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 ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otras antimetabolitos ha aumentado 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.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con 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 pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

4.6 Fertilidad, embarazo y 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 5.3). 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 el riesgo en recién nacidos/niños.. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pegfilgrastim 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 con dosis semanales acumuladas de 6 a 9 veces más elevadas, aproximadamente, de la dosis humana recomendada (basada en el área de superficie corporal) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente 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, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuente $[\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100]$). En pacientes en tratamiento con pegfilgrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxia (poco frecuente) (ver sección 4.4).

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 factores estimuladores de colonias de granulocitos; ver sección 4.4 y sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado, tras la administración de pegfilgrastim, casos poco frecuentes de rotura esplénica, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.4).

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en SDRA, potencialmente mortal (ver sección 4.4).

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 4.4).

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.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas – MedDRA	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 ¹ 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 Anafilaxia	

Clasificación por órganos y sistemas – MedDRA	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)
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 dificultad respiratoria aguda ² Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados 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 músculo-esquelético, dolor en el cuello)		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección ¹ Dolor torácico no cardíaco	Reacción en la zona de inyección ²	
Exploraciones complementarias			Aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ Aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST ¹	

¹ ver sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” abajo. ² se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, 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 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 posterior con pegfilgrastim, se han notificado reacciones en la zona de inyección, incluyendo eritema en la zona de inyección (poco frecuente) y dolor en la zona de inyección (frecuente).

Se han notificado frecuentemente casos de leucocitosis (recuentos de los leucocitos $> 100 \times 10^9/l$) (ver sección 4.4).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a 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 poco frecuentemente 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 Ziextenzo con quimioterapia y/o radioterapia en los pacientes con cáncer de mama o cáncer de pulmón (ver sección 4.4).

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que toman múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado 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 las secciones 5.1 y 5.2).

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. Se invita a los profesionales sanitarios y/o pacientes a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización, a través de www.report.novartis.com/es. Es una plataforma web de acceso general.

4.9 Sobredosis

Se han administrado por vía subcutánea dosis únicas de 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Ziextenzo es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

El factor humano estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) 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, incluyendo las células tumorales y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

En dos ensayos pivotaes con asignación aleatoria doble ciego 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 30-40% 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 de grado 4 para el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,8 días comparado con los 1,6 días del grupo tratado con filgrastim (0,23 días de diferencia, IC 95%: -0,15; 0,63). Durante el ensayo completo, el porcentaje de neutropenia febril fue del 13% de los pacientes tratados con pegfilgrastim comparado con el 20% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 7%, IC 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 de grado 4 en el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,7 días, comparado con los 1,8 días en el grupo tratado con filgrastim (diferencia de 0,03 días, IC 95%: -0,36; 0,30). El porcentaje total de neutropenia febril fue del 9% en los pacientes tratados con pegfilgrastim y del 18% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 9%, IC 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).

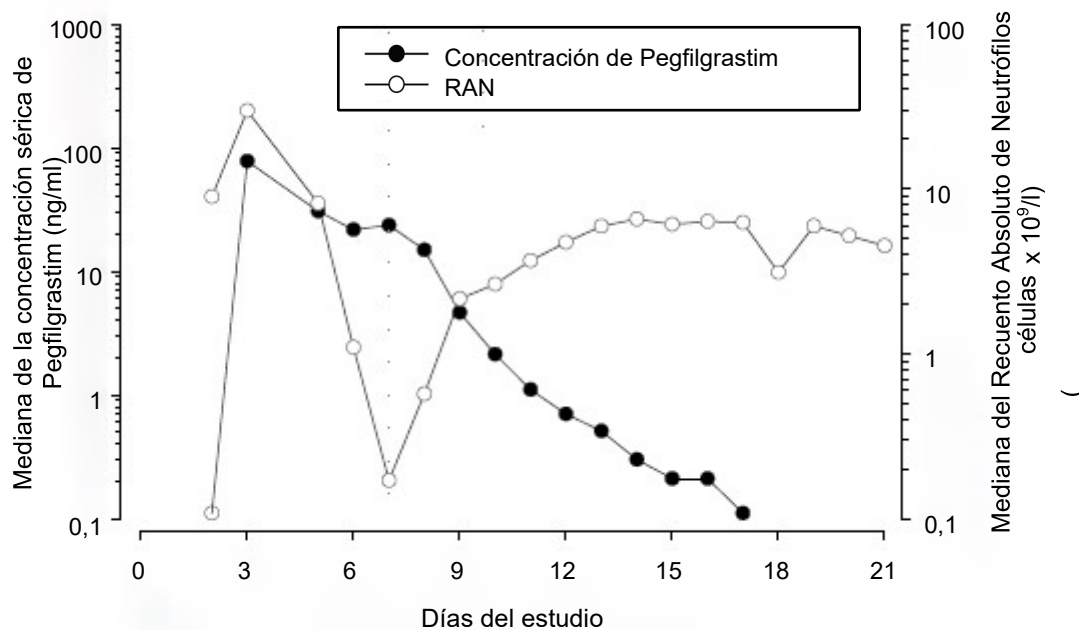
En un ensayo de fase II, doble ciego, de asignación aleatoria, con un número reducido de pacientes (n = 83) con leucemia mieloide aguda *de novo* que recibían quimioterapia, se comparó pegfilgrastim (dosis única de 6 mg) con filgrastim administrados durante la quimioterapia de inducción. La mediana del 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 4.4).

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 <math> < 0,5 \times 10^9/l </math>) en niños más jóvenes entre 0-5 años (8,9 días), comparado 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 más jóvenes entre 0-5 años (75%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y entre 12-21 años (70% y 33%, respectivamente) y adultos (ver las secciones 4.8 y 5.2).

5.2 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 las 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--5 años) presentó una media de exposición más alta a pegfilgrastim (AUC) (\pm Desviación Estándar) ($47,9 \pm 22,5$ µg·hr/ml) que los niños de mayor edad entre 6-11 años y entre 12-21 años ($22,0 \pm 13,1$ µg·hr/ml y $29,3 \pm 23,2$ µg hr/ml, respectivamente) (ver sección 5.1). Con la excepción del grupo de edad más joven (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 sección 4.8 y 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre 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 4 veces la dosis humana recomendada, aproximadamente, 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético
Sorbitol (E 420)
Polisorbato 20
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, en particular con soluciones de cloruro sódico.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C).

Ziextenzo se puede dejar a temperatura ambiente (que no supere los 30 °C) durante un único periodo de hasta 120 horas. Todo el Ziextenzo que haya permanecido a temperatura ambiente durante más de 120 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 Ziextenzo.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 01 blíster de PET incoloro con 1, 2, 3, 4 o 6 jeringas precargadas de vidrio tipo I incoloro por 0.6mL, con aguja de acero inoxidable de 29G x 1/2" con protector de goma.

Caja de cartón conteniendo 01 o 02 blíster de PET-A incoloro con 01 jeringa precargada de vidrio tipo I incoloro por 0.6mL cada uno, con aguja de acero inoxidable de 29G x 1/2" con protector de goma.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de usar Ziextenzo se debe comprobar visualmente que la solución esté libre de partículas. Solo se deben inyectar las soluciones que sean transparentes y de incoloras a ligeramente amarillentas.

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

Deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente durante 15-30 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.

7. Fabricante

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

8. Referencia

Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
23/06/2023

9. Revisión Local

Versión 01
Fecha de revisión: 07/2023