

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

Lonquex Solución Inyectable 6 mg/0,6 mL

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa pre llenada contiene 6 mg de lipegfilgrastim\* en solución de 0.6 ml.

Cada ml de solución para inyección contiene 10 mg de lipegfilgrastim.

La sustancia activa es un conjugado covalente de filgrastim\*\* con metoxi polietilenglicol (PEG) vía enlace de carbohidratos.

\* Esto se basa únicamente en contenido proteico. La concentración es 20,9 mg / ml (es decir: 12,6 mg por jeringa pre llenada) si se incluyen la mitad del PEG y el enlace de carbohidratos.

\*\* Filgrastim (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos [G-CSF] recombinante de metionina humana) es producido en células de *Escherichia coli* por tecnología de ADN recombinante.

La potencia de este producto medicinal no debe ser comparada con la potencia de otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clase terapéutica. Para más información ver sección 5.1.

*Excipientes con efectos conocidos*

Cada jeringa pre llenada contiene 30 mg de sorbitol.

Cada jeringa pre llenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio.

Para el listado completo de excipientes ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución para inyección (inyección)

Solución transparente sin color.

**4. DETALLES CLÍNICOS****4.1 Indicaciones Terapéuticas**

Para la reducción en la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos tratados con quimioterapia citotóxica para malignidad (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndrome mielodisplástico)

**4.2 Posología y método de administración**

El tratamiento con Lonquex debe iniciarse y ser supervisada por médicos experimentados en oncología o hematología.

*Posología*

Se recomienda una dosis de 6 mg de lipegfilgrastim (una sola jeringa pre llenada de Lonquex), dada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia citotóxica por ciclo de quimioterapia.

*Población Especial*

Pacientes de edad avanzada

En estudios clínicos con un número limitado de pacientes de edad avanzada, no hubo diferencia relevante relacionada con la edad respecto a la eficacia o perfiles de seguridad de lipegfilgrastim. Por lo tanto, no se requiere de ajuste en dosis para pacientes de edad avanzada

Pacientes con insuficiencia renal

La información disponible en este momento está descrita en la sección 5.2, pero no puede hacerse recomendación sobre posología.

Pacientes con insuficiencia hepática

La información disponible en este momento está descrita en la sección 5.2, pero no puede hacerse recomendación sobre posología.

Pacientes pediátricos

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lonquex en niños y adolescentes hasta 17 años. No hay información disponible.

Método de administración

La inyección es inyectada subcutáneamente (SC). Las inyecciones deben colocarse en el abdomen, brazo o muslo.

Para instrucciones sobre manipulación del producto medicinal antes de su administración, ver sección 6.6.

La auto administración de Lonquex sólo debe realizarse por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente entrenados y que tengan acceso a consejo experto. La primera inyección de Lonquex debe ser realizada bajo directa supervisión médica.

### **4.3    Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1

### **4.4    Advertencias especiales y precauciones para su uso**

General

La seguridad y eficacia de Lonquex no han sido investigadas en pacientes recibiendo altas dosis de quimioterapia. Lonquex no debe ser usado para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosis establecidos.

Para mejorar la trazabilidad, debe registrarse claramente el nombre de marca y número de lote del producto administrado en la ficha del paciente.

Reacciones alérgicas e inmunogenicidad

Los pacientes hipersensibles a GCSF o sus derivados también están en riesgo de reacciones de hipersensibilidad a lipegfilgrastim debido al riesgo de reactividad cruzada. No se debe recomendar la terapia con lipegfilgrastim a estos pacientes por el riesgo de reactividad cruzada.

La mayoría de los productos medicinales provocan algún nivel de respuesta antigénica anti-fármaco.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

Esta reacción antigénica puede, en algunos casos, llevar a efectos no deseados o pérdida de eficacia. Si fallara la respuesta de un paciente al tratamiento, el paciente debe someterse a una evaluación más a fondo.

Si ocurriera una reacción alérgica severa, debe administrarse la terapia apropiada con seguimiento cercano por varios días.

*Sistema hematopoyético*

El tratamiento con lipegfilgrastim no descarta la trombocitopenia y anemia causadas por la quimioterapia mielosupresora. El lipegfilgrastim también puede causar trombocitopenia reversible (ver sección 4.8). Se recomienda monitoreo regular de conteo de plaquetas y hematocrito. Debe tenerse cuidado especial al administrar productos medicinales quimioterapéuticos únicos o combinados que se sabe causan trombocitopenia severa.

Puede ocurrir leucocitosis (ver sección 4.8). No se han informado eventos adversos directamente atribuibles a leucocitosis. El aumento de leucocitos (WBC) es consistente con los efectos farmacodinámicos de lipegfilgrastim. Debe realizarse conteo de WBC a intervalos regulares durante la terapia debido a los efectos clínicos de lipegfilgrastim y a la potencial leucocitosis. Si el conteo de WBC excede  $50 \times 10^9/l$  luego del punto más bajo esperado, debe discontinuarse inmediatamente el uso de lipegfilgrastim.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia de factor de crecimiento ha sido asociado con hallazgos positivos transitorios de imagen ósea. Esto debe ser considerado al interpretar los resultados de imagen ósea.

*Pacientes con leucemia mieloide o síndrome mielodisplástico*

El Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos puede promover el crecimiento de células mieloides y algunas células no mieloides *in vitro*.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Lonquex en pacientes con leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplástico o leucemia mieloide aguda secundaria, por lo tanto no debe usarse en tales pacientes. Debe tenerse especial cuidado para distinguir el diagnóstico de transformación repentina de leucemia mieloide crónica de la leucemia mieloide aguda.

*Reacciones adversas del Bazo*

Se han reportado generalmente casos asintomáticos de esplenomegalia frecuentes y casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo casos fatales luego de la administración de G-CSF o sus derivados (ver sección 4.8). Por lo tanto, debe monitorearse cuidadosamente el tamaño del bazo (ej: examen clínico, ultrasonido). Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que informen de dolor abdominal superior izquierdo o dolor en la punta del hombro.

*Reacciones adversas Pulmonares*

Se han reportado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial luego de administrar lipegfilgrastim (ver sección 4.8). Los pacientes con historial reciente de infiltraciones pulmonares o neumonía presentan un alto riesgo.

Los indicios de síntomas pulmonares como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltraciones pulmonares y deterioro en la función pulmonar junto con un aumento en el conteo de neutrófilos pueden ser signos de un Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (ARDS) (ver sección 4.8). En tales circunstancias debería discontinuarse Lonquex a discreción del médico y dar el tratamiento apropiado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**Reacciones adversas vasculares

Se ha notificado síndrome de fuga capilar luego de la administración de G-CSF o de sus derivados, 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 apropiado, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Pacientes con anemia de células falciformes

Se ha asociado crisis de células falciformes con el uso de G-CSF o sus derivados en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección 4.8). Los médicos deben tener cuidado cuando administren Lonquex en pacientes con anemia de células falciformes, monitorear los parámetros clínicos apropiados y resultados de laboratorio y estar atentos a la posible asociación de lipegfilgrastim con el agrandamiento del bazo y crisis vaso-oclusiva.

Hipocalemia

Puede ocurrir Hipocalemia (ver sección 4.8). Para pacientes con riesgo aumentado de Hipocalemia debido a una enfermedad subyacente o medicación paralela, se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio cuidadosamente y sustituir potasio si es necesario.

Excipientes con efectos conocidos

Este producto medicinal contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben usar este producto medicinal.

Este producto medicinal contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por jeringa pre-llenada, es decir esencialmente “libre de sodio”

**4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

Debido a la potencial sensibilidad de las células mieloides, que se dividen rápidamente al exponerse a quimioterapia citotóxica, Lonquex debe ser administrado aproximadamente 24 horas después de la administración de quimioterapia citotóxica. No se ha evaluado en pacientes el uso concomitante de lipegfilgrastim con cualquier producto medicinal quimioterapéutico. En modelos animales, la administración concomitante de G-CSF y 5-fluorouracil (5-FU) u otro antimetabolito ha probado potenciar la mielosupresión.

La seguridad y eficacia de Lonquex no ha sido evaluada en pacientes que reciben quimioterapia asociada con mielosupresión retardada, ej.: nitrosoureas.

No se ha investigado específicamente la interacción potencial con litio, que también promueve la liberación de neutrófilos. No hay evidencia de que tal interacción sea dañina.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo

Hay información muy limitada (menos de 300 resultados de embarazo) respecto al uso de lipegfilgrastim en mujeres embarazadas. Estudios animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida precautoria, es preferible evitar el uso de Lonquex durante el embarazo.

Amamantamiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEx SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

Se desconoce si lipegfilgrastim o sus metabolitos son excretados en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el infante. Debe discontinuarse el amamantamiento durante el tratamiento con Lonquex.

Fertilidad

No hay información disponible. Estudios animales con G-CSF y sus derivados no indican efectos dañinos respecto a la fertilidad (ver sección 5.3)

**4.7 Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas**

Lonquex no tiene o tiene insignificantes efectos o influencia en la capacidad para conducir o usar máquinas.

**4.8 Efectos no deseados**

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos no deseados más frecuentes son dolores musculoesqueléticos. Los dolores musculoesqueléticos generalmente son de intensidad suave a moderada, pasajeros y pueden ser controlados en la mayoría de los pacientes con analgésicos estándares.

El síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, se ha notificado principalmente en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de G-CSF o sus derivados (ver sección 4.4 y la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" de la sección 4.8).

Listado tabulado de reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de lipegfilgrastim basado en resultados de ensayos clínicos incluyendo 506 pacientes y 76 voluntarios sanos tratados al menos una vez con lipegfilgrastim.

Las reacciones adversas mencionadas más abajo en la tabla 1 son clasificadas de acuerdo a Sistema órgano clase. Los agrupamientos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente convención:

Muy comunes:  $\geq 1/10$   
 Comunes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$   
 Poco comunes:  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$   
 Raros:  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$   
 Muy raros:  $< 1/100,000$   
 No conocidos: No puede ser estimado de la información disponible

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas

<u>Clase órgano sistema</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<i>Desórdenes de la sangre y sistema linfático</i>	Común	Trombocitopenia*
	Poco común	Leucocitosis*, Esplenomegalia*
<i>Desórdenes del sistema inmune</i>	Poco común	Reacciones de hipersensibilidad*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL

<i>Desórdenes de metabolismo y nutrición</i>	Común	Hipocalcemia*
<i>Desórdenes del sistema nervioso</i>	Común	Dolor de cabeza
<i>Desórdenes vasculares</i>	Frecuencia desconocida	Síndrome de fuga capilar*
<i>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Poco común	Reacciones adversas pulmonares*
<i>Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo</i>	Común	Reacciones de la piel*
	Poco común	Reacciones en lugar de la inyección*
<i>Desórdenes musculoesqueléticos y de tejido conectivo</i>	Muy comunes	Dolores musculoesqueléticos*
<i>Desórdenes generales y de condiciones de lugar de inyección</i>	Común	Dolor de pecho
<i>Investigaciones</i>	Poco común	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre*, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre*
* Ver sub-sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” más abajo		

*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

Se ha reportado trombocitopenia y leucocitosis (ver sección 4.4).

Se ha reportado esplenomegalia, generalmente asintomática (ver sección 4.4)

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad como reacciones alérgicas de la piel, urticaria, angioedema y reacciones alérgicas severas.

De ha informado de Hipocalcemia (ver sección 4.4).

Se ha informado de reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial (ver sección 4.4). Estas reacciones adversas pulmonares también pueden incluir edema pulmonar, infiltrados pulmonares, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria o ARDS (ver sección 4.4).

Pueden ocurrir reacciones de la piel tales como eritema y sarpullido.

Pueden ocurrir reacciones en el lugar de la inyección tales como endurecimiento del lugar de inyección y dolor en el lugar de inyección.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolores musculoesqueléticos tales como dolor de huesos y mialgia. Los dolores musculoesqueléticos generalmente son de intensidad suave a moderada, pasajeros y pueden ser controlados con analgésicos estándares.

Pueden ocurrir elevaciones reversibles leves a moderadas de fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados. Las elevaciones en fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa es más probable que se originen por el aumento en neutrófilos.

Ciertas reacciones adversas no han sido observadas con lipegfilgrastim, pero son aceptadas generalmente como atribuibles a G-CSF y sus derivados:

*Desórdenes de la sangre y sistema linfático*

- Esplenomegalia, generalmente asintomática (ver sección 4.4)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

- Ruptura esplénica incluyendo algunos casos fatales (ver sección 4.4)
- Crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección 4.4)

*Desórdenes vasculares***Síndrome de fuga capilar**

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia post-comercialización después de la administración de G-CSF o sus derivados. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, con sepsis, que tomaban múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

*Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo*

- Dermatitis neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet)
- Vasculitis cutánea

*Informes de sospechas de reacciones adversas*

Informar de sospechas de reacciones adversas luego de la autorización del producto medicinal es importante. Permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de informes listado en el Anexo V.

**4.9 Sobredosis**

No hay experiencia con sobredosis de lipegfilgrastim. En caso de sobredosis, debe hacerse conteo de WBC y plaquetas regularmente y debe monitorearse cuidadosamente el tamaño del bazo (Ej. Examen clínico o ultrasonido).

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Factor de estimulación de Colonia, Código ATC: L03AA14.

*Mecanismo de acción*

Lipegfilgrastim es un covalente conjugado de filgrastim con una molécula única de metoxi polietilenglicol (PEG) a través de un enlace de carbohidratos compuesto por glycine, ácido *N*-acetilneuramínico y *N*-acetilgalactosamina. La masa molecular promedio es aproximadamente 39 kDa de la cual la porción proteica constituye aproximadamente el 48%. El G-CSF humano es una glicoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos funcionales desde la médula ósea. Filgrastim es un G-CSF humano no glicosilado recombinante de metionina. Lipegfilgrastim es una forma de filgrastim de duración sostenida debido a depuración renal disminuida. Lipegfilgrastim se une al receptor humano de G-CSF como filgrastim y pegfilgrastim.

*Efectos farmacodinámicos*

Lipegfilgrastim y filgrastim indujeron un aumento marcado en los conteos de neutrófilos periféricos sanguíneos dentro de 24 horas, con aumentos menores en monocitos y/o linfocitos. Estos resultados sugieren que la porción G-CSF de lipegfilgrastim confiere la actividad esperada de este factor de crecimiento: estimulación de la proliferación de células progenitoras hemocitoblastos, diferenciación a células maduras y liberación hacia la sangre periférica. Este efecto incluye no solo el linaje neutrófilo sino que se extiende a otros progenitores de linajes únicos o múltiples linajes y hemocitoblastos pluripotentes. El G-CSF también aumenta las actividades antibacteriales de los neutrófilos incluyendo la fagocitosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

Eficacia clínica y seguridad

Se investigaron dosificaciones de una vez por ciclo de lipegfilgrastim en dos estudios clínicos centrales aleatorizados a doble ciego en pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora.

El primer estudio clínico central (fase III) XM22-03 fue un estudio activo controlado en 202 pacientes con cáncer mamario en etapa II-IV recibiendo hasta 4 ciclos de quimioterapia consistente de doxorubicina y docetaxel. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 6 mg lipegfilgrastim o 6 mg pegfilgrastim. El estudio demostró que no hay inferioridad de 6 mg de lipegfilgrastim a 6 mg de pegfilgrastim como resultado final primario, DSN en el primer ciclo de quimioterapia (ver tabla 2).

*Tabla 2: DSN, SN y FN en ciclo 1 de estudio XM22-03 (ITT)*

	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim (n = 101)
<u>DSN</u>		
Media ± SD (d)	0.9 ± 0.9	0.7 ± 1.0
Δ media LS	-0.186	
95% CI	-0.461 a 0.089	
<u>SN</u>		
Incidencia (%)	51.5	43.6
<u>FN</u>		
Incidencia (%)	3.0	1.0
Δ media LS (diferencia media de mínimos cuadrados lipegfilgrastim – pegfilgrastim) y CI obtenido de análisis de regresión de Poisson multivariable		

El segundo estudio clínico central (fase III) XM22-04 fue un estudio placebo controlado en 375 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico recibiendo hasta 4 ciclos de quimioterapia consistente en cisplatino y etopósido. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir 6 mg lipegfilgrastim o placebo. Los resultados del estudio se presentan en la tabla 3. Cuando el estudio principal estuvo terminado la incidencia de muerte fue 7.2% (placebo) y 12.5% (6 mg lipegfilgrastim) aunque luego de un período de seguimiento de 360 días la incidencia general de muerte fue similar entre placebo y lipegfilgrastim (44.8% y 44.0%; población de seguridad)

*Tabla 3: DSN, SN y FN en ciclo 1 de estudio XM22-04 (ITT)*

	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim (n = 250)
<u>FN</u>		
Incidencia (%)	5.6	2.4
95% CI	0.121 a 1.260	
Valor-p	0.1151	
<u>DSN</u>		
Media ± SD (d)	2.3 ± 2.5	0.6 ± 1.1
Δ media LS	-1.661	
95% CI	-2.089 a -1.232	
Valor-p	< 0.0001	



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL

SN		
Incidencia (%)	59.2	32.1
Tasa de probabilidades	0.325	
95% CI	0.206 a 0.512	
Valor-p	<0.0001	
<p><math>\Delta</math> media LS (diferencia media de mínimos cuadrados lipegfilgrastim – placebo), CI y valor-p obtenidos de análisis de regresión de Poisson multivariable.</p> <p>Tasa de probabilidades (lipegfilgrastim / placebo), CI y valor-p obtenidos de análisis de regresión logística multivariable.</p>		

Immunogenicidad

Se realizó un análisis de anticuerpos anti-fármaco de 579 pacientes y voluntarios sanos tratados con lipegfilgrastim, 188 pacientes y voluntarios sanos tratados con pegfilgrastim y 121 pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos específicos para el fármaco emergiendo luego del inicio de tratamiento en 0.86% de los sujetos que recibían lipegfilgrastim, en 1.06% de los sujetos que recibieron pegfilgrastim y en 1,65% de los sujetos que recibieron placebo. No se observaron anticuerpos neutralizantes contra lipegfilgrastim.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicinas ha aplazado la obligación de presentar los resultados de estudios con Lonquex en todos los subconjuntos de población pediátrica en tratamiento de neutropenia inducida por quimioterapia y en la prevención de neutropenia febril inducida por quimioterapia (ver sección 4.2 para información respecto a uso pediátrico). En un estudio de fase 1 en 21 niños de 2 a 16 años con tumores de la familia del sarcoma de Ewing o rhabdomyosarcoma, el lipegfilgrastim se administró en forma de dosis subcutánea única de 100 ug/kg (hasta un máximo de 6 mg, que es la dosis fija para los adultos) 24 horas después del final del último tratamiento quimioterápico en la semana 1 de la pauta terapéutica. La incidencia de NF varió en función de la edad (del 14,3 % al 71,4%), observándose la frecuencia más alta en el grupo de mayor edad. El uso de tres pautas de quimioterapia diferentes, con diversos efectos mielosupresores y distribuciones de edad, complicó la comparación de la eficacia entre los grupos de edad. Ver sección 4.2.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**GeneralVoluntarios sanos

En 3 estudios (XM22-01, XM22-05, XM22-06) en voluntarios sanos, la concentración máxima sanguínea fue alcanzada luego de una media de 30 a 36 horas y el promedio de la vida media terminal estuvo en el rango de aproximadamente 32 a 62 horas luego de una inyección subcutánea única de 6 mg de lipegfilgrastim.

Luego de la inyección subcutánea de 6 mg de lipegfilgrastim en tres lugares distintos (brazo, abdomen y muslo) en voluntarios sanos, la biodisponibilidad (concentración máxima y área bajo la curva [AUC] fue más baja luego de la inyección subcutánea en el muslo comparado con la inyección en el abdomen y en el brazo. En este estudio limitado XM22-06, la biodisponibilidad de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

lipegfilgrastim y diferencias observadas entre los lugares de inyección fueron más altas en sujetos varones comparado con sujetos mujeres. Sin embargo, los efectos farmacodinámicos fueron similares e independientes del género o lugar de inyección.

*Metabolismo*

Lipegfilgrastim es metabolizado por degradación vía intra- o extra- celular por enzimas proteolíticas. El lipegfilgrastim es internalizado por neutrófilos (proceso no lineal), luego degradado dentro de la célula por enzimas proteolíticas endógenas. El camino lineal es probable debido a la degradación proteica extracelular de elastasa neutrófila y otras proteasas plasmáticas.

Interacciones con fármacos

Información *in vitro* indica que el lipegfilgrastim tiene poco ningún efecto directo o mediado por el sistema inmune sobre la actividad de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, y CYP3A4/5. Por lo tanto, el lipegfilgrastim es improbable que afecte el metabolismo a través de las enzimas citocromo P450.

Poblaciones especiales

Pacientes con cáncer

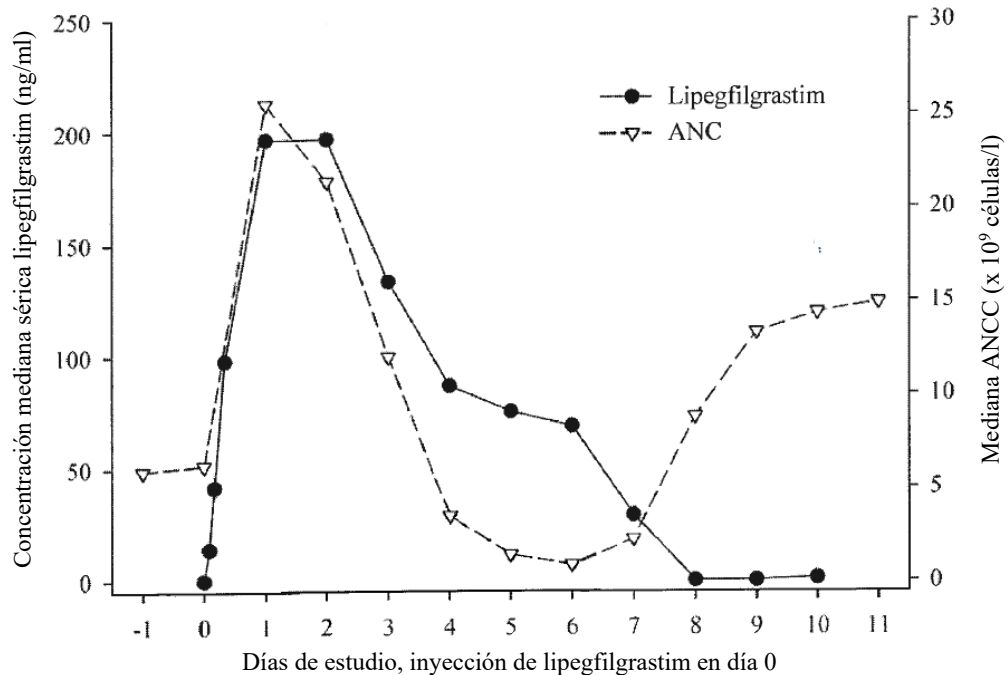
En 2 estudios (XM22-02 y XM22-03) en pacientes con cáncer de mamas recibiendo quimioterapia consistente en doxorubicina y docetaxel, se alcanzaron las concentraciones máximas medias sanguíneas de 227 y 262 ng/ml luego de tiempos medianos a concentración máxima ( $t_{max}$ ) de 44 y 48 horas. La media de la vida media terminal fue aproximadamente 29 y 31 horas luego de una inyección subcutánea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante el primer ciclo de quimioterapia. Después de una inyección subcutánea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante el cuarto ciclo de quimioterapia, las concentraciones sanguíneas máximas medias eran más bajas que lo observado en el primer ciclo (valores medianos de 77 y 111 ng/ml) y se alcanzaron luego de un  $t_{max}$  mediano de 8 horas. La mediana de vida media en el cuarto ciclo fue aproximadamente 39 y 42 horas.

En un estudio (XM22-04) en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico recibiendo quimioterapia consistente de cisplatino y etopósido, se alcanzó concentraciones máximas medias sanguíneas de 317 después de un  $t_{max}$  medio de 24 horas y la media de la vida media terminal fue aproximadamente de 28 horas luego de una dosis subcutánea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante el primer ciclo de quimioterapia. Después de una inyección subcutánea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante el cuarto ciclo de quimioterapia, la concentración sanguínea media máxima que se alcanzó fue de 149 ng/ml luego de un  $t_{max}$  medio de 8 horas y la media de la vida media terminal fue aproximadamente 34 horas.

El lipegfilgrastim parece ser eliminado principalmente por depuración mediada por neutrófilos, los cuales se saturan a dosis más altas. Consistente con un mecanismo de auto regulación de depuración, la concentración sérica de lipegfilgrastim declina lentamente durante el nadir de neutrófilos transitorio inducido por la quimioterapia y rápidamente en el siguiente inicio de recuperación de neutrófilos (ver figura 1).

Figura 1: perfil de concentración media sérica de lipegfilgrastim y ANC media en pacientes tratados con quimioterapia luego de una dosis única inyectable de 6 mg de lipegfilgrastim

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**



*Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No se espera que la farmacocinética de lipegfilgrastim sea afectada por insuficiencia renal o hepática debido al mecanismo de depuración mediada por neutrófilos.

*Pacientes de edad avanzada*

La información limitada indica que la farmacocinética de lipegfilgrastim en pacientes de edad avanzada (65 – 74 años) es similar a aquella de pacientes más jóvenes. No hay información farmacocinética disponible en pacientes  $\geq 75$  años.

*Pacientes con sobrepeso*

Se observó una tendencia hacia una disminución en la exposición a lipegfilgrastim con el aumento de peso. Esto puede resultar en respuestas farmacodinámicas más bajas en pacientes pesados (> 95 kg). No se puede excluir de la información actual la consecuente disminución en la eficacia en estos pacientes.

### 5.3 Información de seguridad pre clínica

La información no clínica revela que no hay un peligro especial para los humanos basado en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis única a repetida y tolerancia local.

En un estudio de toxicidad para la reproducción y desarrollo en conejos, se observó una incidencia aumentada de pérdida postimplantación y aborto con dosis altas de lipegfilgrastim, probablemente debido a un efecto farmacodinámico exagerado específico de los conejos. No hay evidencia de que lipegfilgrastim sea teratogénico. Estos hallazgos son consistentes con los resultados del G-CSF y sus derivados. La información publicada sobre el G-CSF y sus derivados no muestra evidencias de efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario en ratas o efectos pre / postnatales que no sean otros a los relacionados también con la toxicidad materna. Hay evidencia de que filgrastim y pegfilgrastim puedan transportarse a niveles bajos hacia la placenta en las ratas, aunque no hay

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEx SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

información disponible para lipegfilgrastim. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.

## **6. DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Listado de excipientes**

Ácido acético, Hidróxido de sodio (para ajuste del pH), Sorbitol, Polisorbato 20, Agua para inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Vencimiento**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Mantener refrigerado (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el cartón exterior para protegerla de la luz.

Lonquex puede retirarse de la nevera y conservarse a una temperatura inferior a 25°C por una sola vez por hasta 3 días máximo. Una vez retirado del refrigerador, el medicamento debe utilizarse dentro de este periodo o desecharse.

### **6.5 Naturaleza y contenidos del contenedor**

0,6 ml de solución en una jeringa prellenada (vidrio tipo I) con un tapón de goma de bromobutilo y una aguja de acero inoxidable

Tamaños de envases de X jeringa precargada con o sin dispositivo de seguridad (que previene daño por pinchazo con la aguja y reutilización).

### **6.6 Precauciones especiales para el desecho y otra manipulación**

Debe revisarse la solución visualmente antes de usarse. Solo deben usarse las soluciones transparentes, incoloras y sin partículas.

Permita que la solución alcance una temperatura agradable (15°C - 25°C) para inyectar.

Evite agitar fuertemente. Agitar excesivamente puede hacer que lipegfilgrastim se aglomere, volviéndolo biológicamente inactivo.

Lonquex no contiene ningún preservante. Visto el posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas de Lonquex son para un solo uso.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LONQUEX SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6mL**

Cualquier producto medicinal no usado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

La información detallada de éste producto medicinal se encuentra disponible en el sitio web de la European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.