

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grasustek 6 mg solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim* en 0,6 ml de solución inyectable. La concentración es de 10 mg/ml basada únicamente en proteínas**.

* Producido en células de *Escherichia coli* mediante técnicas de DNA recombinante, seguido de conjugación con macrogol (polietilenglicol, PEG).

** La concentración es 20 mg/ml, si se incluye la fracción PEG.

La potencia de este producto no se debe comparar con la de otras proteínas pegiladas o no pegiladas de la misma clase terapéutica. Para más información, ver sección 5.1.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 30 mg de sorbitol (E-420) (ver sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución inyectable transparente e incolora.

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 neoplasias malignas tratados con quimioterapia citotóxica (a excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con pegfilgrastim lo deben instaurar y supervisar facultativos médicos con experiencia en oncología o hematología.

Posología

La dosis recomendada de pegfilgrastim es de una dosis de 6 mg (una única jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la 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.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, lo que incluye a aquellos que padecen una nefropatía terminal.

Forma de administración

Grasustek se inyecta por vía subcutánea. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, el abdomen o la extremidad superior.

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.

Los datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim posee un efecto similar a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de nueva aparición (ver sección 5.1). No obstante, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda (LMA); por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) puede promover el crecimiento de células mielocíticas *in vitro*, y se podrían observar efectos semejantes en algunas células no mielocíticas *in vitro*.

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielógena crónica ni en pacientes con LMA secundaria, por lo que no se debe utilizar en estos pacientes. Se debe tener una precaución especial para establecer el diagnóstico diferencial de transformación blastocítica en la leucemia mieloide crónica frente a la LMA.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración de pegfilgrastim a pacientes menores de 55 años de edad con LMA de nueva aparición con una citogenética t(15;17).

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis elevadas de quimioterapia. Este medicamento no se debe utilizar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas posológicas establecidas.

Acontecimientos adversos pulmonares

Tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), se han notificado reacciones adversas pulmonares, en especial, neumonía intersticial. Los pacientes que presenten antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden tener un riesgo mayor (ver sección 4.8).

La aparición de signos respiratorios, como tos, fiebre y disnea, acompañados de signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de

neutrófilos, pueden ser signos preliminares de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En estos casos, se debe suspender la administración de pegfilgrastim a juicio del facultativo médico y administrar el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Glomerulonefritis

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes que estaban recibiendo filgrastim y pegfilgrastim. En términos generales, los episodios de glomerulonefritis se resolvieron tras la reducción de la dosis o la retirada de filgrastim o pegfilgrastim. Se recomienda el seguimiento con análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar después de la administración G-CSF, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollen síntomas de síndrome de extravasación capilar se deben someter a una vigilancia estrecha y recibir tratamiento sintomático de referencia, 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 casos de rotura esplénica, incluso algunos casos mortales, tras la administración de pegfilgrastim (ver sección 4.8). Por lo tanto, se debe controlar cuidadosamente el tamaño del bazo (p. ej., exploración clínica o ecográfica). Se debe contemplar un diagnóstico de rotura esplénica en los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor irradiado al hombro izquierdo.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en la pauta prescrita. Se recomienda controlar periódicamente los trombocitos y el hematocrito. Se debe extremar la precaución cuando se administren fármacos quimioterápicos en monoterapia o combinados de los que se sepa que pueden provocar 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 falciforme se han asociado al uso de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (ver sección 4.8). Por lo tanto, los médicos deben tener precaución cuando prescriban pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, deben supervisar los parámetros clínicos y analíticos correspondientes y estar alerta de la posible relación de este fármaco con una esplenomegalia y una crisis venoclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de leucocitos de $100 \times 10^9/l$ o superiores en menos del 1 % de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado acontecimientos adversos que se puedan atribuir directamente a este grado de leucocitosis. Estos aumentos del recuento de leucocitos son

pasajeros, se observan por lo general a las 24-48 horas de la administración y concuerdan con los efectos farmacodinámicos de este fármaco. En consonancia con los efectos clínicos y la posibilidad de que se produzca leucocitosis, durante el tratamiento se debe realizar un recuento de leucocitos de forma periódica. Si los recuentos leucocitarios superan los $50 \times 10^9/l$ después del nadir previsto, se debe suspender de inmediato el tratamiento con este fármaco.

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de hipersensibilidad, lo que incluye reacciones anafilácticas, en el tratamiento inicial o posterior de pacientes tratados con pegfilgrastim. El tratamiento con pegfilgrastim se debe retirar de forma permanente en pacientes con una hipersensibilidad clínicamente significativa. No se debe administrar pegfilgrastim a pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Si se produce una reacción alérgica grave, se debe administrar el tratamiento adecuado y realizar 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

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca inmunogenicidad. Por lo general, las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son bajas. Se pueden originar anticuerpos de unión, al igual que con todos los biofármacos, aunque actualmente no se han asociado a una actividad neutralizante.

Aortitis

Se han notificado casos de aortitis tras la administración de G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) a sujetos sanos y pacientes oncológicos. Los síntomas que padecieron los pacientes incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C-reactiva y recuento de leucocitos). En la mayor parte de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TAC y esta se resolvió tras la retirada del G-CSF. Ver también la sección 4.8.

Otras advertencias

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad ni la eficacia de pegfilgrastim en la movilización de hemocitoblastos en pacientes o donantes sanos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea como respuesta del tratamiento con factores de crecimiento se ha asociado a resultados positivos pasajeros en los análisis de imágenes óseas. Esto se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de dichas pruebas.

Excipientes

Sorbitol

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

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dada la posible sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim se debe administrar al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los ensayos clínicos, pegfilgrastim se ha administrado de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. El uso simultáneo de pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no se ha evaluado en pacientes. En modelos animales, la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluoracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado que potencia la mielosupresión.

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

No se ha investigado de forma específica la posibilidad de interacción con el litio, que también promueve la liberación de neutrófilos. No existen datos indicativos de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y la eficacia de Grasustek no se ha estudiado en pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapias con acción mielosupresora retardada, como, por ejemplo, las nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, aunque los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre el pegfilgrastim y cualquier otro fármaco.

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 Grasustek 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 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 tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Pegfilgrastim no afectó a la reproducción ni a la fertilidad de ratas macho o hembra con dosis semanales acumuladas de aproximadamente 6-9 veces mayores que la dosis recomendada en humanos (según la superficie corporal) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Grasustek 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 con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente $[\geq 1/10]$) y musculoesquelético (frecuente $[\geq 1/100$ a $< 1/10]$). El dolor óseo fue, por lo general, de intensidad de leve a moderada, pasajero y se pudo controlar en la mayor parte de los pacientes con analgésicos habituales.

En el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim se han producido reacciones de hipersensibilidad, lo que incluye erupción cutánea, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubefacción e hipotensión (poco frecuentes $[\geq 1/1.000$ a $< 1/100]$). En los pacientes que reciban pegfilgrastim, se pueden producir reacciones alérgicas graves, incluida anafilaxis (poco frecuentes) (ver sección 4.4).

Después de la administración G-CSF, se han notificado casos poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) de síndrome de extravasación capilar, que puede ser mortal si se retrasa el tratamiento, en pacientes oncológicos que se estaban sometiendo a quimioterapia (ver sección 4.4 y el apartado *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas* siguiente).

La esplenomegalia, por lo general, asintomática, es poco frecuente.

Después de la administración de pegfilgrastim, se han notificado casos poco frecuentes de rotura esplénica, lo que incluye algunos casos mortales (ver sección 4.4).

Se han notificado casos poco frecuentes de reacciones adversas pulmonares, como neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Se han producido casos poco frecuentes de insuficiencia respiratoria o SDRA, que puede ser mortal (ver sección 4.4).

Se han notificado casos aislados de crisis de anemia falciforme en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (poco frecuente en pacientes con anemia de células falciformes) (ver sección 4.4).

Clasificación de reacciones adversas

Los datos de la tabla siguiente describen las reacciones adversas que se han notificado en los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas. Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($\leq 1/10.000$)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico ¹ Leucemia mieloide aguda ¹		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Anemia de células falciformes con crisis ² Esplenomegalia ² Rotura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad Anafilaxia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Elevaciones del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de extravasación capilar ¹	Aortitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de dificultad respiratoria aguda ² Reacciones adversas pulmonares	Hemorragia pulmonar	

			(neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis		
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 de espalda, dolor musculoesquelético, dolor de cuello)			
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el lugar de inyección ¹ Dolor torácico no cardíaco	Reacciones en el lugar de inyección ²		
Exploraciones complementarias			Elevaciones de la lactatodeshidrogenasa y la fosfatasa alcalina ¹ Elevaciones pasajeras de las PFH (ALAT o ASAT) ¹		

¹ Ver el apartado *Descripción de las reacciones adversas relevantes*.

² Esta reacción adversa se identificó a través de la farmacovigilancia poscomercialización de pegfilgrastim, pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados llevados a cabo en adultos. La categoría de frecuencia se calculó a partir de un cálculo estadístico basado en 1576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos, las neoplasias hemolinfáticas subyacentes pueden haber tenido algo que ver con su aparición.

Se han notificado casos poco frecuentes de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de la vasculitis en pacientes tratados con pegfilgrastim.

Se han producido casos de reacciones en el lugar de inyección, lo que incluye eritema (poco frecuente) y dolor en el lugar de inyección (acontecimientos frecuentes) en el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim.

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

Los aumentos reversibles, de leves a moderados, del ácido úrico y la fosfatasa alcalina, sin efectos clínicos asociados, fueron poco frecuentes; los aumentos reversibles, de leves a moderados, de la lactatodeshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados, fueron poco frecuentes en pacientes que estaban recibiendo pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica.

Las náuseas y las cefaleas se observaron con mucha frecuencia en pacientes tratados con pegfilgrastim.

Se han observado casos poco frecuentes de elevaciones de los parámetros de la función hepática (PFH) alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son pasajeras y regresan a los valores basales.

En un estudio epidemiológico, se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar SMD/LMA después de recibir un tratamiento combinado de pegfilgrastim con quimioterapia y/o radioterapia en los pacientes con cáncer de mama o cáncer de pulmón (ver sección 4.4).

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en el contexto poscomercialización con el uso G-CSF, que se produjeron generalmente en pacientes que padecían neoplasias malignas en estadio avanzado o septicemia, estaban tomando poliquimioterapia o se habían sometido a aféresis (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La experiencia en la población pediátrica es limitada. Se ha observado una frecuencia mayor de reacciones adversas graves en los niños más pequeños, con edades comprendidas entre 0 y 5 años (92 %), en comparación con los niños de mayor edad (6-11 [80 %] y 12-21 años [67 %]) y los adultos. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor óseo (ver 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 a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).*

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de 300 µg/kg por vía subcutánea a un número reducido de voluntarios sanos y pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en los que no se observaron reacciones adversas graves. Los acontecimientos adversos fueron semejantes a los observados en los sujetos que recibieron dosis más bajas de pegfilgrastim.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Estimulantes de colonias, código ATC: L03AA13.

Grasustek es un fármaco biosimilar. La información detallada de este fármaco está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

El factor humano estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glucoproteína que regula la producción y la liberación de neutrófilos a partir de la médula ósea. Pegfilgrastim es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una única molécula de macrogol (PEG) de 20 kd. Pegfilgrastim es una forma de duración sostenida de filgrastim, como consecuencia de la disminución del aclaramiento renal. Pegfilgrastim y filgrastim han mostrado poseer mecanismos de acción idénticos, que producen un aumento marcado de los recuentos de neutrófilos en sangre

periférica en el plazo de 24 horas, con elevaciones menores de monocitos o linfocitos. Al igual que filgrastim, los neutrófilos producidos como respuesta al pegfilgrastim presentan una actividad normal o mejorada, tal como demuestran las pruebas de la función quimiotáctica y fagocítica. Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, G-CSF ha mostrado *in vitro* propiedades estimulantes sobre las células endoteliales humanas. El G-CSF puede promover *in vitro* el crecimiento de las células mieloides, incluidas las células malignas, y se pueden observar efectos semejantes *in vitro* en algunas células no mielocíticas.

En dos estudios fundamentales, aleatorizados y con enmascaramiento doble, llevados a cabo en pacientes con cáncer de mama en estadio II-IV de alto riesgo que se sometieron a quimioterapia mielosupresora (doxorubicina y docetaxel), el uso de pegfilgrastim con una dosis única administrada una vez cada ciclo redujo la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril de igual modo que lo observado con las administraciones diarias de filgrastim (una mediana de 11 administraciones diarias). En ausencia de un refuerzo con factores de crecimiento, se ha notificado que este tratamiento tiene como resultado una duración media de la neutropenia de grado 4 de 5 a 7 días y una incidencia del 30-40 % de neutropenia febril. En un estudio (n = 157) en el que se empleó una dosis fija de 6 mg de pegfilgrastim, la duración media de la neutropenia de grado 4 en el grupo de tratamiento con pegfilgrastim fue de 1,8 días, en comparación con los 1,6 días del grupo tratado con filgrastim (0,23 días de diferencia; IC del 95 %: -0,15, 0,63). A lo largo de todo el estudio, la tasa de neutropenia febril fue del 13 % en los pacientes que fueron tratados con pegfilgrastim, en comparación con el 20 % de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 7 %; IC del 95 %: -19 %, 5 %). En un segundo estudio (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 de tratamiento con pegfilgrastim fue de 1,7 días, en comparación con los 1,8 días del grupo que recibió filgrastim (diferencia de 0,03 días; IC del 95 %: -0,36, 0,30).

La tasa global de neutropenia febril fue del 9 % en los pacientes tratados con pegfilgrastim y del 18 % en los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 9 %, IC del 95 %: -16,8 %, 1,1 %).

En un estudio con enmascaramiento doble y controlado con placebo, llevado a cabo en pacientes con cáncer de mama, se evaluó el efecto del pegfilgrastim en la incidencia de la neutropenia febril, después de la administración de un régimen de quimioterapia asociado a una tasa de neutropenia febril del 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas, durante 4 ciclos). Se aleatorizaron 928 pacientes para recibir una dosis única de pegfilgrastim o de placebo, aproximadamente a las 24 horas (día 2) de la quimioterapia en cada ciclo. La incidencia de neutropenia febril fue menor en el caso de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con pegfilgrastim que en el grupo de placebo (1 % frente a 17 %, $p < 0,001$). La incidencia de hospitalizaciones y el uso de antiinfecciosos por vía intravenosa asociados a un diagnóstico clínico de neutropenia febril fue menor en el grupo de pegfilgrastim, en comparación con el grupo de placebo (1 % frente a 14 %, $p < 0,001$; y 2 % frente a 10 %, $p < 0,001$).

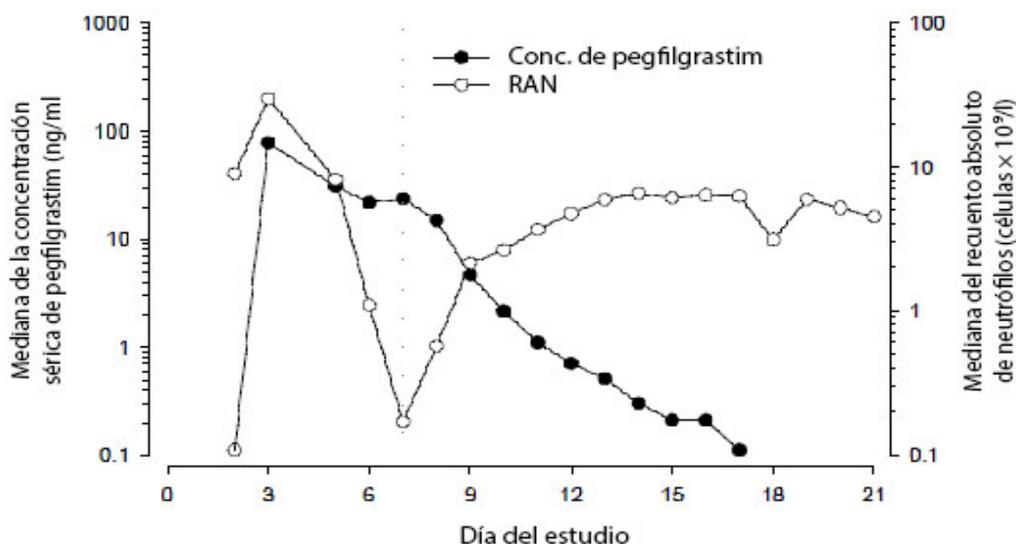
Un estudio en fase II, con enmascaramiento doble, aleatorizado y con un número reducido de pacientes (n = 83) con leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente y que estaban recibiendo quimioterapia, se comparó el pegfilgrastim (dosis única de 6 mg) con el filgrastim, administrados durante la quimioterapia de inducción. La mediana del tiempo de recuperación de la neutropenia grave fue de aproximadamente 22 días en los dos grupos de tratamiento. No se estudiaron los efectos a largo plazo (ver sección 4.4).

En un estudio en fase II, multicéntrico, aleatorizado y en abierto que se llevó a cabo en 37 pacientes pediátricos con sarcoma que estaban recibiendo 100 µg/kg de pegfilgrastim, después del ciclo 1 de quimioterapia con vincristina, se observó una duración más prolongada de la neutropenia grave (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) en los niños más pequeños de 0-5 años (8,9 días), en comparación con los de mayor edad, con edades de 6-11 años y 12-21 años (6 días y 3,7 días, respectivamente), y los adultos. Además, se observó una mayor incidencia de neutropenia febril en los niños más pequeños de 0-5 años (75 %), en comparación con los más mayores de 6-11 y 12-21 años de edad (70 % y 33 %, respectivamente) y los adultos (ver secciones 4.8 y 5.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras una dosis única subcutánea de pegfilgrastim, la concentración sérica máxima de pegfilgrastim se produce a las 16-120 horas después de la administración, y las concentraciones séricas se mantienen durante el período de neutropenia posterior a la quimioterapia mielosupresora. La eliminación de pegfilgrastim no es lineal con respecto a la dosis, y la eliminación sérica de pegfilgrastim disminuye conforme aumenta la dosis. Pegfilgrastim parece eliminarse principalmente mediante la eliminación mediada por los neutrófilos, que se satura con dosis elevadas. Concordante con un mecanismo de eliminación autorregulado, la concentración sérica de pegfilgrastim disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de los neutrófilos (ver la 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 una única inyección de 6 mg



Dado el mecanismo de eliminación regulado por los neutrófilos, no se prevé que la farmacocinética del pegfilgrastim se vea afectada por la insuficiencia renal o hepática. En un estudio en abierto de dosis únicas (n = 31), los distintos estadios de insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal, no afectaron a la farmacocinética del pegfilgrastim.

Personas de edad avanzada

Los datos limitados de que se dispone indican que la farmacocinética del pegfilgrastim en las personas de edad avanzada (> 65 años de edad) es semejante a la de los adultos.

Población pediátrica

La farmacocinética del pegfilgrastim se estudió en 37 pacientes pediátricos que padecían sarcoma y que recibieron 100 µg/kg de pegfilgrastim después de finalizar la quimioterapia VAdriaC/IE. El grupo etario más joven (0-5 años de edad) tuvo una mayor exposición media al pegfilgrastim (AUC) (\pm desviación estándar) ($47,9 \pm 22,5$ µg·h/ml), en comparación con los niños más mayores, con edades de 6-11 años y 12-21 años ($22,0 \pm 13,1$ µg·h/ml y $29,3 \pm 23,2$ µg·h/ml, respectivamente) (ver sección 5.1). Salvo el grupo etario más joven (0-5 años de edad), el AUC media de los sujetos pediátricos pareció ser semejante a la de los pacientes adultos con cáncer de mama en estadio II-IV de riesgo elevado y que estaban recibiendo 100 µg/kg de pegfilgrastim después de finalizar la quimioterapia con doxorubicina/docetaxel (ver secciones 4.8 y 5.1).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas revelaron los efectos farmacológicos esperados, que incluyeron aumentos del recuento de leucocitos, hiperplasia mieloide de médula ósea, hematopoyesis extramedular y esplenomegalia.

No se observaron efectos adversos en la camada de ratas preñadas a las que se les había administrado pegfilgrastim por vía subcutánea, pero en conejos se ha demostrado que el pegfilgrastim provoca toxicidad embriofetal (pérdida embrionaria) con dosis acumuladas de aproximadamente el cuádruple de la dosis recomendada en humanos, que no se observó en hembras preñadas de conejo que fueron expuestas a la dosis recomendada en humanos. En los estudios llevados a cabo en ratas, se demostró que pegfilgrastim puede atravesar la placenta. Los estudios realizados en ratas indicaron que la función reproductora, la fertilidad, el ciclo estral, los días transcurridos entre el emparejamiento y el coito y la supervivencia intrauterina no se vieron afectados por el pegfilgrastim administrado por vía subcutánea. Se desconoce la relevancia que puedan tener estos hallazgos en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato sódico*
Sorbitol (E-420)
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

* El acetato sódico se forma mediante la valoración cuantitativa del ácido acético glacial con hidróxido de sodio.

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Período de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Grasustek se puede exponer a la temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) durante un período máximo de 72 horas. Todo el Grasustek que haya permanecido a temperatura ambiente durante más de 72 horas se debe desechar.

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

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón de goma (butilo) y una aguja de acero inoxidable con protector automático de la aguja. La aguja tiene una funda flexible para la aguja rígida.

Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim en 0,6 ml de solución inyectable.

Presentación: una jeringa precargada con protector automático de la aguja (0,6 ml) y suministrada en un envase dispensador con una jeringa.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de administrar Grasustek, se debe inspeccionar la solución visualmente para comprobar que no contenga partículas. Solo se debe inyectar una solución que sea transparente e incolora.

Una agitación excesiva puede provocar agregados de pegfilgrastim, que lo hará inactivo desde el punto de vista biológico.

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

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. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg,
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1375/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/junio/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTES(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante de los principios activos biológicos

USV Private Limited
D-115, TTC Industrial Area,
Shirvane
Navi Mumbai-400706,
Maharashtra,
India

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
24941 Flensburg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA LA JERINGA ACONDICIONADA EN BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grasustek 6 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegfilgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim en 0,6 ml (10 mg/ml) de solución inyectable.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E-420), polisorbato 20, acetato sódico, agua para soluciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada con protector automático de la aguja (0,6 ml).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Importante: Leer el prospecto antes de manipular la jeringa precargada.

Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar fuertemente.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el contenedor en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg,
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1375/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Grasustek 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER CON JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grasustek 6 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegfilgrastim

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Juta Pharma GmbH

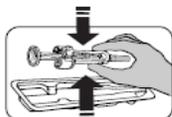
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



Importante: Leer el prospecto antes de manipular la jeringa precargada.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA ACONDICIONADA EN BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,6 ml

6. OTROS

Juta Pharma GmbH

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Grasustek 6 mg solución inyectable en jeringa precargada pegfilgrastim

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Grasustek y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Grasustek
3. Cómo usar Grasustek
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Grasustek
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Grasustek y para qué se utiliza

Grasustek está indicado en pacientes adultos mayores de 18 años.

Grasustek contiene el principio activo pegfilgrastim, que es una proteína producida mediante biotecnología en bacterias denominadas *E. coli*. El pegfilgrastim pertenece a un grupo de proteínas denominadas *citocinas*, y es muy parecido a una proteína natural (factor estimulante de colonias de granulocitos) que produce nuestro organismo.

Grasustek se emplea para reducir la duración de la neutropenia (recuento bajo de glóbulos blancos) y la incidencia de la neutropenia febril (recuento bajo de glóbulos blancos y fiebre), que pueden producirse por el uso de una quimioterapia citotóxica (medicamentos que destruyen las células que se dividen rápidamente). Los glóbulos blancos son células importantes porque contribuyen a combatir las infecciones. Estas células son muy sensibles a los efectos de la quimioterapia, lo que puede hacer que su número descienda en el cuerpo. Si el número de glóbulos blancos baja mucho, es posible que no haya suficientes para combatir a las bacterias, y usted podría tener un riesgo mayor de contraer una infección.

Su médico le ha recetado Grasustek para estimular la médula ósea (la parte del hueso donde se producen las células sanguíneas) para que produzca más glóbulos blancos que ayuden a su cuerpo a combatir las infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Grasustek

No use Grasustek

- si es alérgico al pegfilgrastim, el filgrastim, las proteínas obtenidas a partir de *E. coli* o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Grasustek:

- Si padece una reacción alérgica, que incluye debilidad, bajada de la tensión arterial, dificultad para respirar, hinchazón de la cara (anafilaxia), enrojecimiento y rubefacción, erupción cutánea y picor en zonas de la piel.
- Si tiene tos, fiebre y dificultad para respirar. Esto puede ser un signo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Si padece alguno de los efectos secundarios siguientes o una combinación de ellos:
 - hinchazón o tumefacción, que pueden asociarse a orinar con menor frecuencia, dificultad respiratoria, hinchazón y sensación de plenitud en el abdomen y una sensación generalizada de cansancio. Estos síntomas podrían ser un trastorno denominado *síndrome de extravasación capilar*, que provoca que la sangre pase de los vasos sanguíneos pequeños al interior del cuerpo (ver sección 4).
- Si tiene dolor en la parte superior izquierda del abdomen o irradiado al hombro. Esto puede ser un signo de un problema del bazo (esplenomegalia).
- Si ha padecido recientemente una infección pulmonar (neumonía), líquido en los pulmones (edema pulmonar), inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial) o resultados radiológicos anómalos (infiltrado pulmonar).
- Si tiene conocimiento de algún recuento anómalo de las células sanguíneas (p. ej., aumento del recuento de glóbulos blancos o anemia) o recuentos bajos de plaquetas, que reduce la capacidad del organismo para coagular la sangre (trombocitopenia). Es posible que su médico quiera vigilarle más estrechamente.
- Si padece anemia de células falciformes. Es posible que su médico controle la enfermedad que padece más estrechamente.
- si es paciente de cáncer de mama o cáncer de pulmón, el tratamiento combinado de Grasustek con quimioterapia y/o radioterapia puede aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad hematológica precancerosa denominada síndrome mielodisplásico (SMD) o una neoplasia hemática denominada leucemia mieloide aguda (LMA). Los síntomas pueden incluir cansancio, fiebre, aparición de cardenales con facilidad o sangrado.
- Si padece signos súbitos de alergia, como erupción, picor o habones en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias o dificultad para respirar. Estos síntomas podrían ser signos de una reacción alérgica grave.
- si tiene síntomas de inflamación de la aorta (el gran vaso sanguíneo que transporta sangre desde el corazón al cuerpo), esto se ha notificado raramente en pacientes con cáncer y donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios. Si experimenta estos síntomas, informe a su médico.

Su médico le hará análisis de sangre y orina periódicamente, ya que Grasustek puede dañar los pequeños filtros de los riñones (granulonefritis).

Con el uso de Grasustek se han notificado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson). Deje de usar Grasustek y busque atención médica de inmediato si observa alguno de los síntomas descritos en la sección 4.

Debe hablar con su médico acerca de los riesgos que tenga de desarrollar un cáncer de la sangre. Si desarrolla o podría desarrollar un cáncer de la sangre, no debe usar Grasustek, a menos que se lo indique su médico.

Pérdida de respuesta a pegfilgrastim

Si padece una pérdida de respuesta o no consigue mantener la respuesta con el tratamiento con pegfilgrastim, su médico investigará las causas, incluso si ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de pegfilgrastim.

Otros medicamentos y Grasustek

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento. Grasustek no se ha estudiado en mujeres embarazadas.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene la intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Grasustek, debe informar a su médico.

Debe interrumpir la lactancia durante el uso de Grasustek, a menos que su médico le indique otra cosa.

Conducción y uso de máquinas

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

Grasustek contiene sorbitol (E-420) y sodio.

Este medicamento contiene 30 mg de sorbitol en cada 6 mg de dosis, equivalente a 50 mg/ml.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de tomar este medicamento.

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

3. Cómo usar Grasustek

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual es una inyección subcutánea (debajo de la piel) de 6 mg con una jeringa precargada, que se debe administrar al menos 24 horas después de su última dosis de quimioterapia al final de cada ciclo.

Inyección de Grasustek autoadministrada

Su médico puede decidir que es más cómodo que usted mismo se inyecte Grasustek. Su médico o enfermero le enseñarán cómo hacerlo. No lo intente si no le han enseñado.

Para consultar más instrucciones sobre cómo inyectarse Grasustek usted mismo, lea la sección que hay al final de este prospecto.

No agite Grasustek fuertemente, ya que podría afectar a su actividad.

Si usa más Grasustek del que debe

Si usa más Grasustek del que debe, póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Grasustek

Si ha olvidado una dosis de Grasustek, póngase en contacto con su médico para que le indique cuándo debe inyectarse la dosis siguiente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si padece alguno de los efectos secundarios siguientes o una combinación de ellos, informe a su médico inmediatamente:

- Hinchazón o tumefacción, que pueden asociarse a orinar con menor frecuencia, dificultad respiratoria, hinchazón y sensación de plenitud en el abdomen y una sensación generalizada de cansancio.

Estos síntomas suelen aparecer rápidamente y podrían ser síntomas de un trastorno poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas) denominado *síndrome de extravasación capilar*, que provoca que la sangre se trasvase de los vasos sanguíneos pequeños al interior del cuerpo y que precisa atención médica urgente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor óseo. Su médico le indicará qué puede tomar para aliviar el dolor.
- Náuseas y cefalea.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor en el lugar de inyección.
- Dolor y molestias generalizados en las articulaciones y los músculos.
- Se pueden producir algunos cambios en la sangre, pero estos se detectarán en los análisis de sangre periódicos. Puede aumentar el número de glóbulos blancos durante un período de tiempo breve. Puede disminuir el número de plaquetas, lo que puede provocar la aparición de hematomas.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacciones alérgicas, lo que incluye enrojecimiento y rubefacción, erupción cutánea y sarpullido pruriginoso elevado.
- Reacciones alérgicas graves, que incluyen anafilaxia (debilidad, disminución de la tensión arterial, dificultad respiratoria e hinchazón de la cara).
- Aumento del tamaño del bazo.
- Rotura del bazo. Algunos casos de rotura del bazo han sido mortales. Es importante que se ponga en contacto con su médico de inmediato, si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo, ya que esto podría tener relación con un problema en el bazo.
- Problemas respiratorios. Si tiene tos, fiebre y dificultad para respirar, informe a su médico.
- Se han producido casos de síndrome de Sweet (lesiones dolorosas, inflamadas y de coloración violácea en las piernas y, en algunas ocasiones, en la cara y el cuello, acompañadas de fiebre), pero podría haber otros factores que estuvieran implicados en este trastorno.
- Vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos de la piel).
- Lesión de los filtros pequeños de los riñones (glomerulonefritis).
- Enrojecimiento en el lugar de inyección.
- Tos con sangre (hemoptisis).
- trastornos hematológicos (síndrome mielodisplásico [SMD] o leucemia mieloide aguda [LMA]).

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo de gran tamaño que transporta la sangre del corazón al resto del cuerpo). Ver sección 2.
- Hemorragia en los pulmones (hemorragia pulmonar).
- Síndrome de Stevens-Johnson, que puede aparecer como manchas rojizas concéntricas o circulares, a menudo, acompañadas de ampollas centrales en el tronco, exfoliación, úlceras en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y los ojos; y puede venir precedido de fiebre y síntomas tipo gripal. Deje de usar Grasustek si desarrolla estos síntomas y contacte con su médico o busque atención médica de inmediato. Ver sección 2.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V***. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Grasustek

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta de la jeringa después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Puede sacar Grasustek de la nevera y dejarlo a temperatura ambiente (siempre que no supere los 30 °C) durante un máximo de 3 días. Una vez que se ha sacado una jeringa de la nevera y ha alcanzado la temperatura ambiente (sin superar los 30 °C), esta se debe utilizar en el plazo de 3 días o se debe desechar.

No congelar. Grasustek se puede utilizar en caso de congelación accidental durante un período máximo de 24 horas.

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

No utilice este medicamento si observa que está turbio o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Grasustek

- El principio activo es pegfilgrastim. Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim en 0,6 ml de solución.
- Los demás componentes son acetato sódico, sorbitol (E-420), polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Grasustek es una solución inyectable transparente e incolora contenida en una jeringa precargada (6 mg/0,6 ml).

Cada envase contiene una jeringa precargada de vidrio, con una aguja de acero inoxidable y capuchón protector de la aguja. Las jeringas se proporcionan con un protector automático de la aguja.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización
Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg,
Alemania

Responsable de la fabricación
Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg,
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, Ελλάδα
τηλ 210 6776550-1

България

Zentiva, k.s.
86, Bulgaria Blvd.
Sofia 1680, Bulgaria
Тел: + 359 24417136

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Av. V. Holjevca 40, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 1 6641 830

Ísland

Alvogen ehf.
Smáratorgi 3
201 Kópavogur, Ísland
Tel: +354 522 2900

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Könyves Kálmán körút 11/C
1097 Budapest
Tel.: + 36 1 299 1058

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa
Tel: + 48 22 375 92 00

România

Labormed Pharma Trading SRL
44B, Theodor Pallady Blvd.
3rd district, 032266
Bucharest, Romania
Tel: +40 21 304 7597

Österreich

Vertrieb
G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,
Österreich
Tel: +43 3136 82577

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.,
Praha1-Staré Město,Ovocný trh 1096/8, PSČ
11000
Tel: +420 227 129 111

Slovenská republika

EGIS Slovakia spol. s r.o.,
Prievozská 4D, 821 09 Bratislava
Tel: +421 2 32409422

Eesti

Apteegikaubanduse Hulgimüük OÜ (Auxilia
Pharma)
Karamelli 6, 11317 Tallinn
Tel: +372 605 0005

Deutschland

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel, Deutschland
Tel: +49 4103 / 8006-777

Italia

medac Pharma S.r.l.
Via Viggiano 90, 00178 Rome
Italien
Tel: +39 06 51 59 121

Sverige, Danmark, Norge

medac GmbH
Malmöhusvägen 1
211 18 Malmö
Schweden
Tel: +46 0340 64 54 70

Suomi/Finland

medac GmbH
Hirsalantie 11
02420 Jorvas
Finland

Lietuva

SIA „Unikmed Baltija“
Gertrūdos g. 33/35-2,
LV-1011, Ryga, Latvija
Tel.: +371 64 412-474

Tel: +358 10 420 4000

Latvija

SIA Unikmed Baltija
Ģertrūdes iela 33/35-2,
LV-1011, Rīga, Latvija
Tālrunis: +371 64 412-474

Slovenija

Distribucija
G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,
Avstrija
Tel: +43 3136 82577

**België / Belgique / Belgien, España, Ireland,
Κύπρος, Luxembourg / Luxemburg, Malta,
Nederland, Portugal, United Kingdom
(Northern Ireland)**

Juta Pharma GmbH
Tel: +49(0)461995799-0

France

Zentiva France
35 Rue du Val de Marne
75013 Paris
Tél: +33 (0) 800 089 219

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

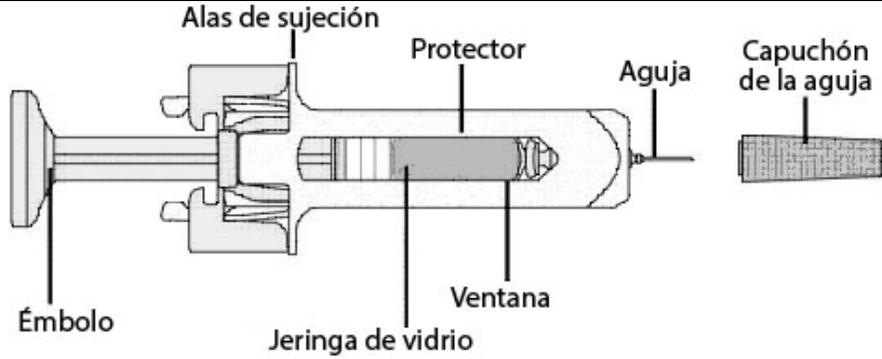
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Modo de empleo:

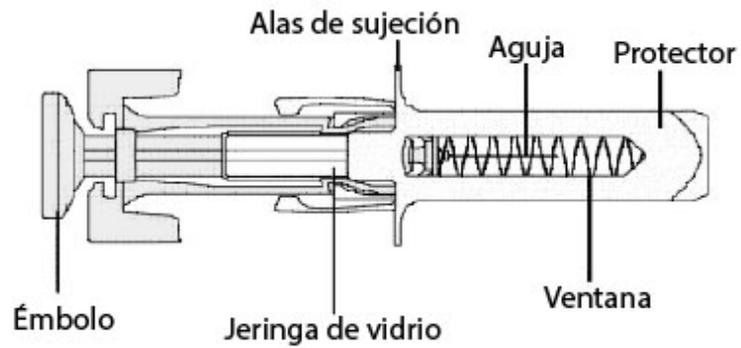
Guía de las partes

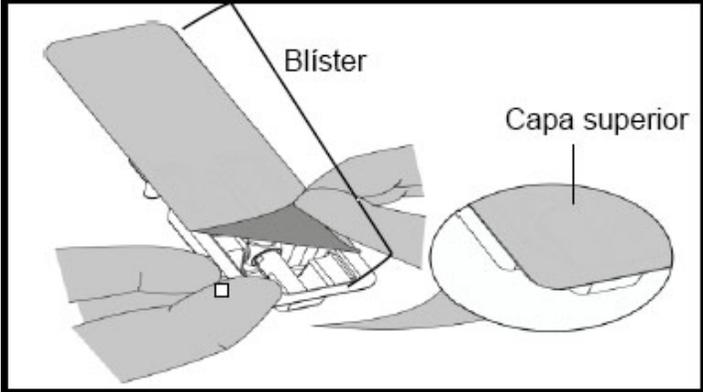
Jeringa antes de la administración

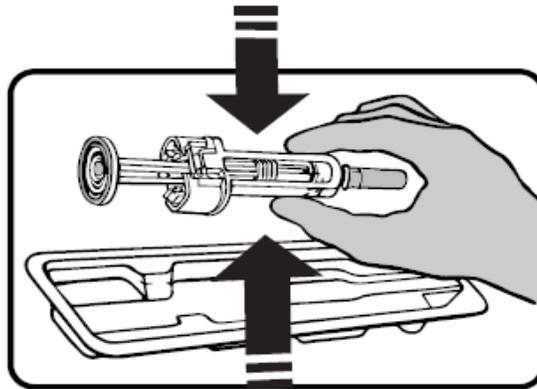


Precaución: Evite el contacto con el émbolo y la aguja durante la preparación de la jeringa. El dispositivo de seguridad suele activarse al presionar el émbolo con la jeringa

Jeringa después de la administración
(El protector se ha liberado y cubre la aguja.)



Importante	
<p>Antes de usar una unidad de Grasustek jeringa precargada con protector automático de la aguja, lea la información importante siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es importante que no intente ponerse usted mismo la inyección, si su médico o profesional sanitario no le han enseñado a hacerlo. • Grasustek se administra en una inyección en el tejido que hay debajo de la piel (vía subcutánea). <ul style="list-style-type: none"> ✗ No quite el capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada hasta que no esté preparado para la inyección. ✗ No use la jeringa precargada, si se ha caído sobre una superficie dura. Use una nueva jeringa precargada y llame a su médico o personal sanitario. ✗ No intente activar la jeringa precargada antes de la inyección. ✗ No intente retirar el protector automático de la aguja de la jeringa precargada. ✗ No intente retirar la etiqueta desprendible del cilindro de la aguja precargada antes de administrarse la inyección. <p>Si tiene alguna pregunta, llame a su médico o profesional sanitario.</p>	
Paso 1: Preparación	
A.	Saque la bandeja de la jeringa precargada del envase y prepare los materiales necesarios para la inyección: apósitos impregnados en alcohol, algodón o gasa de algodón, tiritas y recipiente para objetos cortopunzantes (no incluidos).
<p>Para que la inyección le sea más cómoda, deje la jeringa precargada a temperatura ambiente durante alrededor de 30 minutos antes de ponérsela. Lávese bien las manos con agua y jabón.</p> <p>En una superficie limpia y bien iluminada, coloque la nueva jeringa precargada y los demás elementos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ No intente deteriorar la jeringa con calor, como agua caliente o el microondas. ✗ No deje la jeringa precargada expuesta directamente a la luz del sol. ✗ No agite la jeringa precargada. <p>Mantenga las jeringas precargadas fuera de la vista y del alcance de los niños.</p>	
B.	Advertencias y precauciones: Compruebe que no hay ningún fragmento suelto ni líquido dentro del envase. En caso de duda, NO abra este envase y coja otro en su lugar. Abra el blíster, despegando la capa superior por completo, tal como se muestra.
	
C.	Advertencias y precauciones: NO sostenga el producto del émbolo ni del protector de la aguja. Saque la jeringa precargada del blíster tal como se muestra.

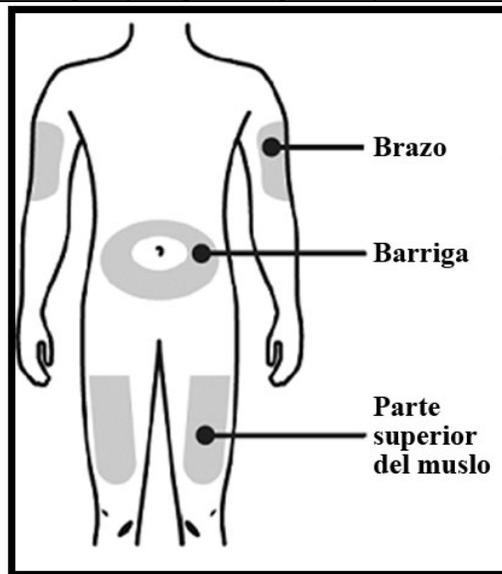


D. Inspeccione el contenido de la jeringa precargada a través de la ventana.

- ✘ No use la jeringa precargada, si:
- El medicamento está turbio o contiene partículas en suspensión. Debe ser un líquido transparente e incoloro.
 - Hay alguna parte con grietas o rota.
 - No está el capuchón gris de la aguja o no está bien colocado.
 - La fecha de caducidad de la etiqueta ha sobrepasado el último día del mes indicado.
- En cualquiera de estos casos, llame a su médico o profesional sanitario.

Paso 2: Prepararse

A. Lávese bien las manos. Prepare y limpie su lugar de inyección.



Para ello, puede usar:

- La parte superior del muslo.
- La barriga, salvo en los 5 cm de alrededor del ombligo.
- La parte exterior del brazo (solo si alguien más le va a administrar la inyección).

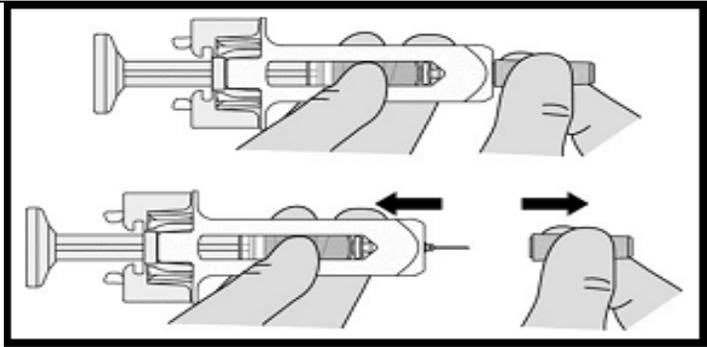
Limpie el lugar de la inyección con un algodón impregnado en alcohol. Deje que se seque la piel.

- ✘ No toque el lugar de inyección antes de inyectarse.

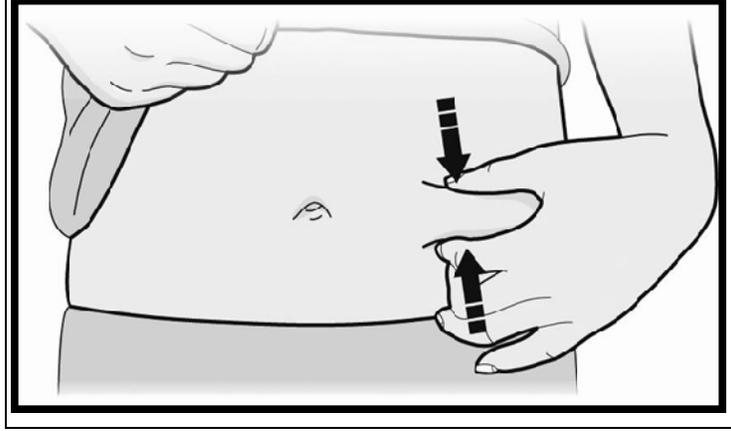


No se inyecte en zonas donde la piel esté sensible, presente hematomas, enrojecimiento o esté endurecida. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o grietas.

B. Advertencias y precauciones: NO gire el protector de la aguja ni toque la aguja ni el émbolo. Retire el protector de la aguja como se muestra y maneje el protector con cuidado para no dañar ni doblar la aguja.



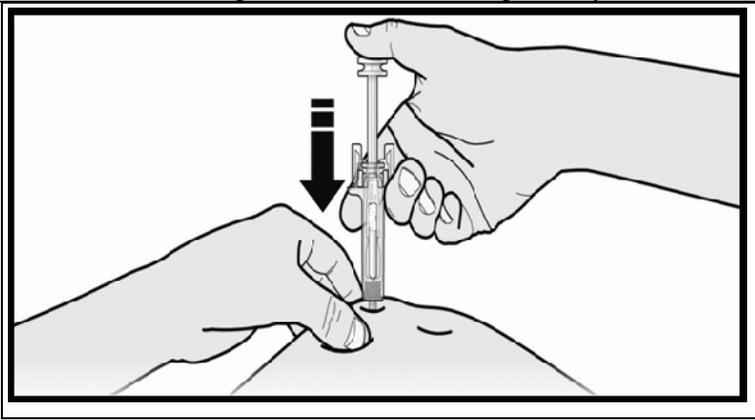
C. Pellizque el lugar de inyección para crear una superficie firme.



Es importante que mantenga la piel pellizcada mientras se inyecte.

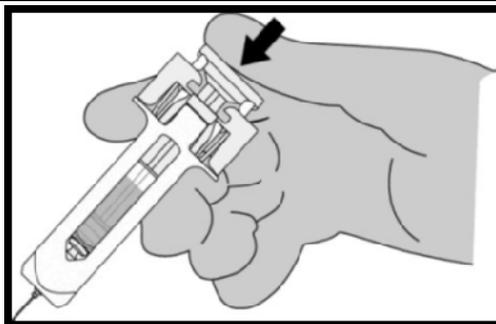
Paso 3: Inyección

A. INTRODUZCA la aguja en la piel. Presione el émbolo mientras sujeta las alas de sujeción con los dedos. Presione el émbolo todo el tiempo hasta el fondo hasta que se inyecte toda la solución.

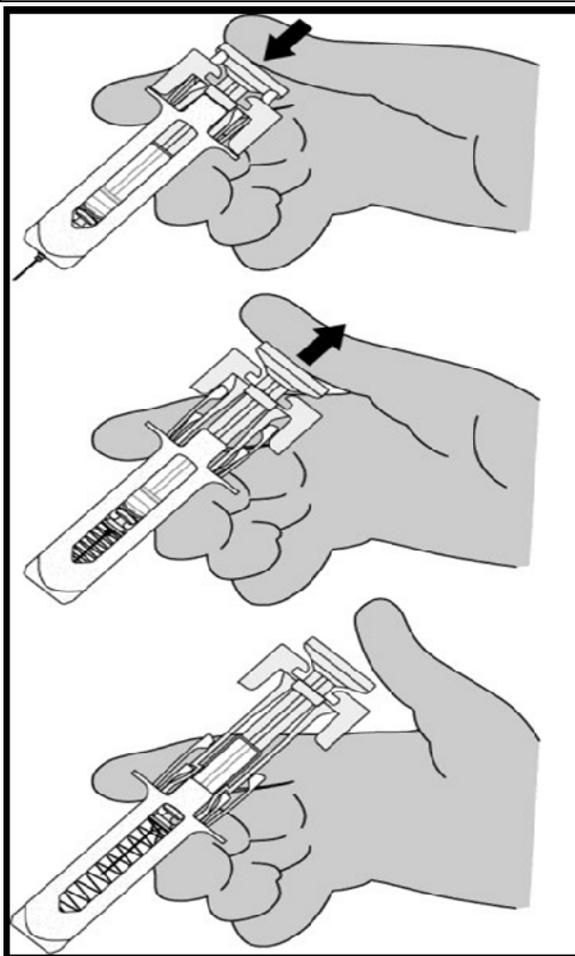


No toque el lugar de inyección antes de inyectarse.

B. Para activar el protector, se tiene que administrar toda la dosis.



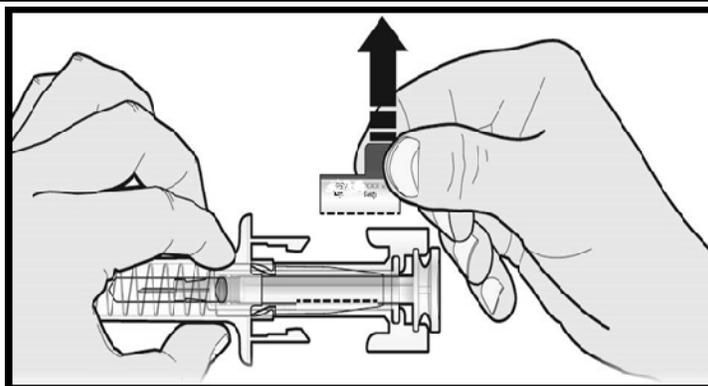
- C. Cuando haya finalizado la inyección, puede seguir una de las opciones siguientes:
- Extraiga la aguja de la zona de inyección y suelte el émbolo hasta que el protector cubra toda la aguja.
 - Suelta el émbolo hasta que la aguja esté cubierta y, a continuación, retire la jeringa del lugar de inyección.



Advertencias y precauciones: Si el protector no se activa o se activa solo en parte, deseche la jeringa sin reemplazar el capuchón de la aguja.

Únicamente para profesionales sanitarios

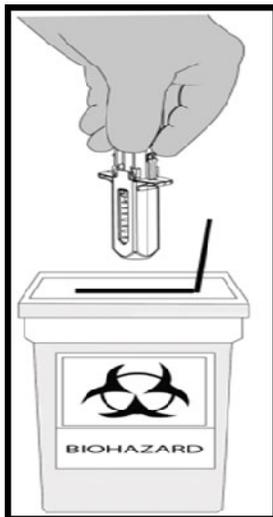
El nombre comercial del medicamento se debe anotar de forma clara en la historia del paciente.



Gire el émbolo para colocar la etiqueta en una posición que le sea fácil retirar la etiqueta de la jeringa.

Paso 4: Finalización

- A. Tire el medicamento usado inmediatamente en un contenedor para objetos cortopunzantes o tal como le haya indicado su profesional sanitario.



La eliminación de medicamentos se debe realiza de acuerdo con la normativa local. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Mantenga el contenedor de la jeringa y de objetos cortopunzantes fuera de la vista y el alcance de los niños.

- ✘ No vuelva a usar la jeringa precargada.
- ✘ No recicle las jeringas precargadas ni las tire a la basura.

- B. Examine el lugar de inyección.

Si tiene sangre, presiónelo con un algodón o un apósito. **No** frote el lugar de inyección. En caso necesario, póngase una tirita.