

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryzneuta 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 20 mg de efbemalenograstim alfa* en 1 ml de solución inyectable. La concentración es de 20 mg/ml.

*Proteína de fusión Fc humana y recombinante del factor estimulante de colonias de granulocitos derivada de cultivos celulares de mamíferos.

La potencia de este medicamento no debe compararse con la potencia de otra proteína (pegilada o no pegilada) de la misma clase terapéutica. Para más información, ver la sección 5.1.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de sorbitol (E420).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución inyectable transparente e incolora en jeringa precargada

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación terapéutica

Ryzneuta está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos tratados con quimioterapia citotóxica por neoplasia maligna (a excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Ryzneuta se debe iniciar y supervisar por médicos con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

Se recomienda una dosis de 20 mg (una única jeringa precargada) de Ryzneuta para cada ciclo de quimioterapia, administrada al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda ningún cambio de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ryzneuta en niños y no se dispone de datos al respecto.

Forma de administración

Ryzneuta es para uso subcutáneo. Se suministra en una jeringa precargada para su administración manual.

Las inyecciones deben administrarse en el muslo, el abdomen, la nalga o la parte superior del brazo.

Para consultar las instrucciones de 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.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) puede promover el crecimiento de células mieloides *in vitro* y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de efbemalenograstim alfa en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica o leucemia mieloide aguda. Por lo tanto, no debe utilizarse en dichos pacientes.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de efbemalenograstim alfa en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de las pautas posológicas establecidas.

Efectos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo (ver sección 4.8).

La aparición de signos pulmonares como tos, fiebre y disnea junto con signos radiológicos de infiltrados pulmonares, y el 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 tales circunstancias, efbemalenograstim alfa debe interrumpirse a criterio del médico y debe administrarse el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Glomerulonefritis

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes que recibían el G-CSF (por ejemplo, filgrastim y pegfilgrastim). En general, los casos de glomerulonefritis se resolvieron tras la reducción de la dosis o la retirada del G-CSF. Se recomienda llevar a cabo un control mediante análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de G-CSF y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollen síntomas de síndrome de fuga capilar deben ser vigilados estrechamente y recibir el tratamiento sintomático de referencia, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver la sección 4.8).

Esplenomegalia y rotura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia tras la administración de efbemalenogristim alfa. Se han notificado casos de rotura esplénica, incluidos algunos casos mortales, tras la administración de G-CSF (ver sección 4.8). Por lo tanto, debe controlarse atentamente el tamaño del bazo (p. ej. exploración clínica, ecografía). Debe considerarse el diagnóstico de rotura esplénica en pacientes que refieren dolor abdominal superior izquierdo o dolor en la punta del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con efbemalenogristim alfa en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia, ya que se mantiene la quimioterapia mielosupresora a dosis completa conforme a la pauta prescrita. Se recomienda controlar el recuento de plaquetas y el hematocrito de forma regular. Debe tenerse especial cuidado cuando se administren fármacos quimioterapéuticos en monoterapia o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Se han asociado crisis de células falciformes con el uso de G-CSF en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes (ver sección 4.8). Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al recetar efbemalenogristim alfa en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes; el médico debe controlar adecuada y atentamente los parámetros clínicos y el estado analítico por la posible asociación de este medicamento con el agrandamiento del bazo y la crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos (GB) de $100 \times 10^9/l$ o superiores en pacientes que recibieron el G-CSF. No se han notificado acontecimientos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dicho aumento de los glóbulos blancos es transitorio, se observa normalmente entre 24 y 48 horas después de la administración y es coherente con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consonancia con los efectos clínicos y la posibilidad de leucocitosis, debe llevarse a cabo un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Si los recuentos de leucocitos son superiores a $50 \times 10^9/l$ tras el nadir esperado, este medicamento debe interrumpirse de inmediato.

Hipersensibilidad

En pacientes tratados con G-CSF se han notificado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones alérgicas graves, durante el tratamiento inicial o posterior. Efbemalenogristim alfa debe suspenderse de forma permanente en pacientes con hipersensibilidad de trascendencia clínica. Efbemalenogristim alfa no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a efbemalenogristim alfa. Debe tenerse precaución si se utiliza efbemalenogristim alfa en pacientes con antecedentes de

reacciones alérgicas graves a otros productos de G-CSF, ya que no puede excluirse el riesgo de reactividad cruzada. En tales circunstancias, efbemalenograstim alfa debe administrarse a criterio del médico con la adecuada evaluación de riesgos y beneficios. Si se produce una reacción alérgica grave, debe administrarse el tratamiento adecuado, con un estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Síndrome de Stevens-Johnson

En raras ocasiones, se ha notificado el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que puede ser mortal o potencialmente mortal, en asociación con el tratamiento con G-CSF. Si el paciente ha desarrollado SJS con el uso de efbemalenograstim alfa, el tratamiento con efbemalenograstim alfa no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

Inmunogenia

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe posibilidad de inmunogenia. En general, las tasas de generación de anticuerpos contra efbemalenograstim alfa son bajas. Se producen anticuerpos de unión como es de esperar con todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con actividad neutralizante.

Aortitis

Se han notificado casos de aortitis tras la administración de G-CSF en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados fueron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína C-reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante tomografía axial computarizada (TAC) y, en general, se resolvió tras la retirada del G-CSF (ver también la sección 4.8).

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

Se ha observado síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) tras el uso de algunos G-CSF (p. ej., pegfilgrastim) junto con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y pulmón (ver sección 4.8). Debe controlarse a los pacientes con cáncer de mama y de pulmón para detectar signos y síntomas de SMD/LMA.

Otras advertencias

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Ryzneuta para la movilización de células progenitoras sanguíneas en pacientes o donantes sanos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factores de crecimiento se ha asociado a hallazgos positivos transitorios en las imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de las imágenes óseas.

Sorbitol

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada jeringa precargada. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos administrados de forma concomitante que contengan sorbitol (o fructosa) y la ingesta dietética de sorbitol (o fructosa).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 20 mg; esto es, está esencialmente «exento de sodio».

Caucho - látex

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la posible sensibilidad de las células mieloides de división rápida a la quimioterapia citotóxica, efbemalenograstim alfa debe administrarse al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica y al menos 14 días antes de la siguiente dosis de quimioterapia. Se ha demostrado que el uso concomitante de Ryzneuta con la quimioterapia (es decir, la administración el mismo día) potencia la mielosupresión.

No se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas en ensayos clínicos.

No se ha investigado específicamente el potencial de interacción con el litio, que también favorece la liberación de neutrófilos. No existen pruebas de que dicha interacción sea perjudicial.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Ryzneuta en pacientes que reciben quimioterapia asociada a mielosupresión retardada, por ejemplo, con nitrosoureas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de efbemalenograstim alfa en mujeres embarazadas. Aunque los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Ryzneuta 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 efbemalenograstim alfa en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Ryzneuta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Efbemalenograstim alfa no afectó al rendimiento reproductivo ni a la fertilidad en ratas macho o hembra con dosis semanales acumuladas aproximadamente 2,2 veces superiores a la dosis humana recomendada (en base a la superficie corporal) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor óseo (muy frecuentes $\geq 1/10$). El dolor de espalda, la artralgia y el dolor en las extremidades se notificaron con frecuencia ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). En general, el dolor musculoesquelético fue de intensidad de leve a moderada, transitorio y pudo controlarse en la mayoría de los pacientes con los analgésicos de referencia.

Se produjo angioedema grave en el tratamiento posterior con efbemalenograstim alfa (poco frecuente $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$).

La esplenomegalia, en general, asintomática, es poco frecuente. Se ha notificado rotura esplénica, incluidos algunos casos mortales, tras la administración de G-CSF (ver sección 4.4)

Durante el tratamiento con efbemalenograstim alfa se produjeron reacciones adversas pulmonares poco frecuentes, como edema pulmonar. Se han notificado otras reacciones adversas pulmonares como neumonía intersticial, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar tras la administración de G-CSF. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria o SDRA tras la administración de G-CSF, que pueden ser mortales (ver sección 4.4).

Se han asociado casos aislados de crisis de células falciformes con el uso de G-CSF en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes (ver sección 4.4).

Se ha notificado síndrome de fuga capilar, que puede ser potencialmente mortal si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de G-CSF; ver la sección 4.4 y la sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas», que figura más adelante.

Tabla de reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de efbemalenograstim alfa basada en los resultados de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se dividen en grupos según el sistema de clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA y en grupos de frecuencia utilizando la siguiente convención: 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 ($< 1/10\ 000$), de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones			Infección por herpes ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, esplenomegalia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperglucemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea ¹	Mareo, trastornos del gusto ² , espasticidad muscular, neuropatía periférica ² , somnolencia
Trastornos oculares			Aumento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo ¹	
Trastornos cardíacos			Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares			Vasculitis, bochornos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Edema pulmonar, epistaxis, dolor orofaríngeo, tos, disnea, sequedad de nariz
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ¹ , diarrea ¹ , vómitos ¹	Estomatitis, boca seca, dispepsia, dolor abdominal, disfagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alopecia, urticaria ¹ , dermatitis alérgica, erupción cutánea, dermatitis, eritema, erupción cutánea tóxica, erupción maculopapular, prurito, eczema, piel seca, trastorno cutáneo, angioedema, sudor frío, sudores nocturnos, onicofagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor de espalda, artralgia, dolor en extremidad	Mialgia, osteoartritis, molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia ¹ , fatiga ¹ , pirexia ¹	Reacciones en el lugar de inyección ² , hinchazón periférica, escalofríos, sed
Exploraciones complementarias		Aumento del recuento de glóbulos blancos ¹ , aumento de la alanina aminotransferasa ¹ , aumento de la aspartato aminotransferasa ¹ ,	aumento del recuento de neutrófilos, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de peso
La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en 488 pacientes que recibieron Ryzneuta en cuatro ensayos clínicos. ¹ Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas», que figura más adelante. ² Incluye varios términos de reacciones adversas.			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los pacientes que recibieron quimioterapia se observaron con frecuencia náuseas, vómitos, diarrea, astenia, fatiga, pirexia, vértigo y cefaleas.

Se notificó un caso de urticaria grave tras el tratamiento con efbemalenograstim alfa.

Tras el tratamiento con efbemalenograstim alfa se ha notificado con frecuencia un aumento del recuento de glóbulos blancos. Se han notificado casos de leucocitosis (recuento de leucocitos $> 100 \times 10^9/l$) tras la administración de G-CSF; (ver sección 4.4).

Se han observado con frecuencia aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes después de recibir efbemalenograstim alfa tras una quimioterapia citotóxica. Estos aumentos son transitorios y vuelven a su valor inicial.

Ciertas reacciones adversas aún no se han observado en los estudios clínicos con efbemalenograstim alfa, pero en general se acepta que son atribuibles al G-CSF y derivados:

En un estudio epidemiológico, se ha observado un aumento del riesgo de SMD/LMA tras el uso de algunos G-CSF junto con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y pulmón (ver sección 4.4).

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de G-CSF (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar tras la administración de G-CSF y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. El síndrome de fuga capilar se produjo generalmente en pacientes con neoplasias malignas avanzadas o sepsis que tomaban múltiples medicamentos quimioterápicos o que se sometían a aféresis (ver sección 4.4).

Puede producirse aortitis tras la administración de G-CSF (ver sección 4.4).

Puede producirse un síndrome de Stevens-Johnson o un síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila aguda febril) tras la administración de G-CSF (ver sección 4.4).

Puede producirse glomerulonefritis tras la administración de G-CSF (ver sección 4.4).

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

Un único paciente al que se le administraron 40 mg de efbemalenograstim alfa durante un ciclo de quimioterapia (inyecciones de 20 mg en días consecutivos) notificó acontecimientos adversos que fueron similares a los de pacientes que recibieron dosis más bajas de efbemalenograstim alfa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, factores estimulantes de colonias; código ATC: L03AA18

Mecanismo de acción

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos de la médula ósea.

Efectos farmacodinámicos

Efbemalenograstim alfa es una proteína de fusión recombinante que contiene G-CSF, un enlazador de 16 aminoácidos y el fragmento Fc de la IgG2 humana. En solución, efbemalenograstim alfa forma dímeros enlazados covalentemente (enlaces disulfuro entre las fracciones Fc) y tiene una estructura similar a la inmunoglobulina. Efbemalenograstim alfa es una forma de duración sostenida de G-CSF debido a la disminución de la depuración renal. Efbemalenograstim alfa y otros G-CSF tienen mecanismos de acción idénticos y provocan un marcado aumento del recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas, con aumentos leves de monocitos y/o linfocitos.

Los neutrófilos producidos en respuesta al G-CSF muestran una función normal o mejorada, como demuestran las pruebas de función quimiotáctica y fagocítica. Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyéticos, el G-CSF ha mostrado propiedades estimulantes *in vitro* sobre las células endoteliales humanas. El G-CSF puede promover *in vitro* el crecimiento de células mieloides, incluido de células malignas, y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con cáncer de mama, se evaluó el efecto de efbemalenograstim alfa sobre la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril tras la administración de una pauta de quimioterapia asociada a una tasa de neutropenia febril del 30-40 % (docetaxel 75 mg/m² y doxorubicina 60 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos). Se aleatorizó a 122 pacientes en una proporción de 2:1 para recibir una dosis única de 20 mg de efbemalenograstim alfa o el placebo aproximadamente 24 horas (día 2) después de la quimioterapia del ciclo 1; todos los pacientes recibieron efbemalenograstim alfa en los ciclos 2-4. La variable principal de duración media de la neutropenia de grado 4 en el ciclo 1 fue inferior en los pacientes aleatorizados para recibir efbemalenograstim alfa en comparación con el placebo (1,3 días frente a 3,9 días, $p < 0,001$), así como en la incidencia de neutropenia febril (5 % frente al 26 %, $p < 0,001$). En consonancia con la reducción de la neutropenia febril, la incidencia del uso de antiinfecciosos i.v. en el ciclo 1 también fue menor en el grupo de efbemalenograstim alfa en comparación con el placebo (4 % frente al 18 %).

Otros dos estudios aleatorizados y controlados activamente compararon efbemalenograstim alfa, administrado en dosis de 20 mg una vez por ciclo, con pegfilgrastim una vez por ciclo ($n = 393$) o filgrastim diario ($n = 239$) para la reducción de la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia mielosupresora. En la comparación con pegfilgrastim, las pacientes con cáncer de mama metastásico o no metastásico recibieron una pauta de docetaxel y ciclofosfamida. En este estudio, la duración media de la neutropenia de grado 4 en el ciclo 1 tanto para el grupo de efbemalenograstim alfa como para el de pegfilgrastim fue de 0,2 días (diferencia de 0,0 días; IC del 95 %: -0,1; 0,1). Durante todo el estudio, la tasa de neutropenia febril fue del 3,0 % de los pacientes tratados con efbemalenograstim alfa en comparación con el 0,5 % de los pacientes tratados con pegfilgrastim (diferencia del 2,5 %, IC del 95 %: -7,3 %, 12,4 %). En la comparación con filgrastim (mediana de 8 dosis diarias), los pacientes con cáncer de mama no metastásico recibieron una pauta de epirubicina y ciclofosfamida. En este estudio, la duración media de la neutropenia de grado 4 en el ciclo 1 para el grupo de efbemalenograstim alfa fue de 0,3 días y en el grupo de filgrastim fue de 0,2 días (mediana de la diferencia de 0,0 días, IC del 95 %: -0,0, 0,0). Durante todo el estudio, la tasa de neutropenia febril fue del 0,8 % de los pacientes tratados con efbemalenograstim alfa en comparación con el 1,7 % de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del -0,8 %, IC del 95%: -4 %, 2 %).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ryzneuta en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la inyección subcutánea de efbemalenograstim alfa, la concentración sérica máxima de efbemalenograstim alfa se produce a las 36 horas [mín-máx: 6-96 horas] después de la administración y las concentraciones séricas de efbemalenograstim alfa se mantienen durante el periodo de neutropenia tras la quimioterapia mielosupresora.

Distribución

El volumen aparente de distribución oscila entre 395 ml/kg y 5679 ml/kg.

Biotransformación

Se espera que efbemalenograstim alfa se metabolice en pequeños péptidos por vías catabólicas.

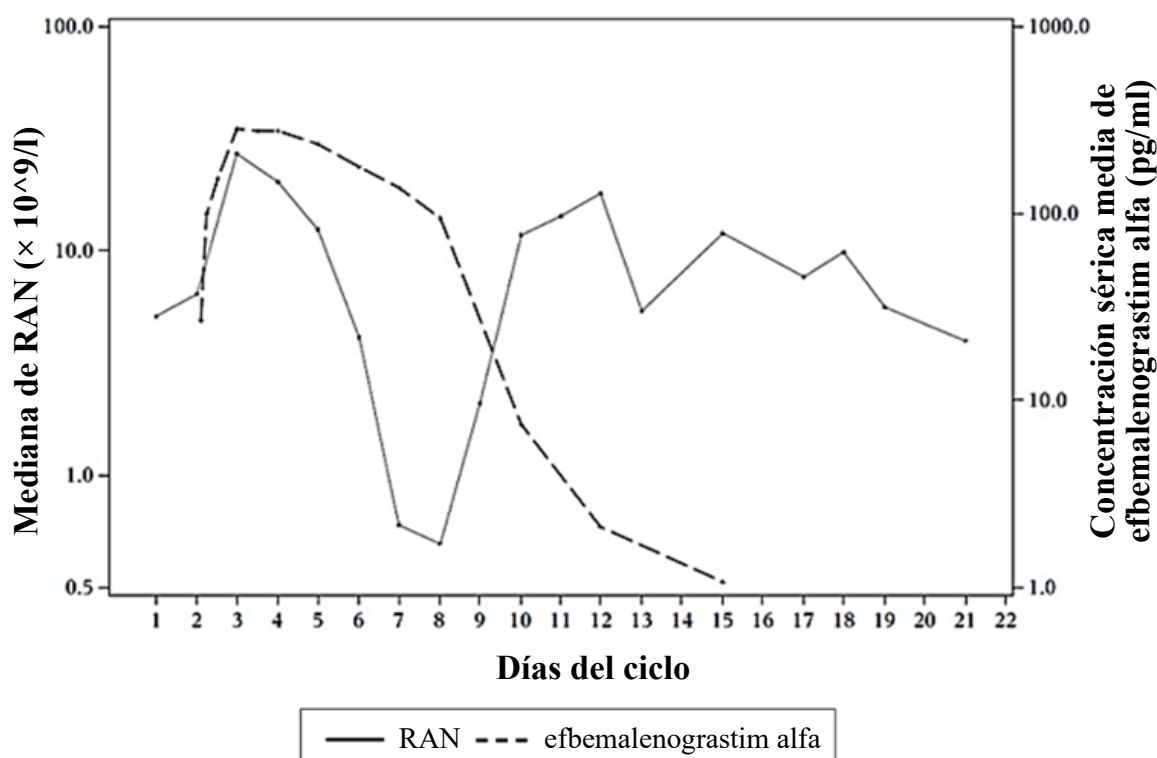
Eliminación

Efbemalenograstim alfa parece eliminarse principalmente por depuración mediada por neutrófilos, que se satura a dosis más altas. En consonancia con un mecanismo de eliminación autorregulado, la concentración sérica de efbemalenograstim alfa disminuye rápidamente al inicio de la recuperación de los neutrófilos (ver figura 1). La semivida oscila entre 19 y 84 horas tras la inyección subcutánea.

Linealidad/No linealidad

Efbemalenograstim alfa mostró una farmacocinética no lineal y dependiente del tiempo en el intervalo de dosis de 30 µg/kg a 360 µg/kg.

Figura 1. Perfil de la mediana de la concentración sérica de efbemalenograstim alfa y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en pacientes tratados con quimioterapia tras una única inyección de 320 µg/kg.



Debido al mecanismo de depuración mediada por neutrófilos, no se espera que la farmacocinética de efbemalenograstim alfa se vea afectada por alteraciones renales o hepáticas (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Existen datos limitados que indican que la farmacocinética de efbemalenograstim alfa en pacientes de edad avanzada (>65 años) es similar a la de los adultos.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de efbemalenograstim alfa en niños.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas revelaron los efectos farmacológicos esperados, incluidos el aumento del recuento de leucocitos, la hiperplasia mieloide en la médula ósea, la hematopoyesis extramedular y el agrandamiento del bazo.

No se observaron efectos adversos en las crías de ratas o conejas gestantes a las que se administró efbemalenograstim alfa por vía subcutánea a dosis acumuladas de aproximadamente 2,6 y 0,7 veces la dosis humana recomendada, respectivamente. Estudios similares de otros medicamentos con G-CSF en conejos mostraron la existencia de toxicidad embrionaria/fetal (pérdida de embriones) a dosis acumuladas de aproximadamente 4 veces la dosis humana recomendada, que no se observaron cuando las conejas gestantes fueron expuestas a la dosis humana recomendada. Los estudios en ratas indicaron que el rendimiento reproductivo, la fertilidad, el ciclo estral, los días entre el apareamiento y el coito y la supervivencia intrauterina no se vieron afectados por la administración de efbemalenograstim alfa por vía subcutánea. Se desconoce la relevancia de estos resultados para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial
Sorbitol (E420)
Polisorbato 20
Ácido edético
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Ryzneuta puede exponerse a temperatura ambiente (no superior a 30 °C) durante un único periodo máximo de hasta 48 horas. Ryzneuta se debe desechar si se ha expuesto a temperatura ambiente durante más de 48 horas.

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

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (vidrio tipo I), con tapón de caucho, aguja de acero inoxidable y capuchón de la aguja.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (látex) (ver sección 4.4).

Cada jeringa precargada contiene 1 ml de solución inyectable.

Envase de una jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de su uso, la solución de Ryzneuta debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas. Únicamente debe inyectarse si la solución es transparente e incolora.

No agitar. Agitarlo excesivamente puede hacer que efbemalenograstim alfa se aglutine, lo que lo hace biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de inyectarla.

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

Evive Biotechnology Ireland LTD
20 Kildare Street
Dublin 2
D02 T3V7
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1793/001

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

Fecha de la primera autorización: 21 marzo 2024

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 FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Evive Biopharmaceutical Beijing, Ltd
Suite 202, Building 3,
No. 99 Kechuang 14th street, BDA Pekín, China

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Catalent Alemania Schorndorf GmbH.
Steinbeisstrasse 1-2,
D-73614 Schorndorf, 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 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

ETIQUETA DE LA CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryzneuta 20 mg solución inyectable
efbemalenograstim alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 20 mg de efbemalenograstim alfa en 1 ml de solución inyectable.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, sorbitol (E420), polisorbato 20, ácido edético, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso único
Solo para uso subcutáneo
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

No congelar ni agitar.

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

Evive Biotechnology Ireland LTD
20 Kildare Street
Dublin 2
D02 T3V7
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1793/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ryzneuta

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
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

ENVASE DE BLÍSTER (BANDEJA) PARA JERINGA PRECARGADA
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryzneuta 20 mg solución inyectable
efbemalenograstim alfa

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

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

ETIQUETA DE LA JERINGUILLA

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

Ryzneuta 20 mg inyección
efbemalenograstim alfa
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso subcutáneo

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ryzneuta 20 mg solución inyectable en jeringa precargada efbemalenograstim alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

1. Qué es Ryzneuta y para qué se utiliza

Qué es Ryzneuta y para qué se utiliza

Ryzneuta contiene el principio activo efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa es una proteína que se produce en células en un laboratorio. Pertenecer a un grupo de proteínas denominadas «citocinas» y es muy similar a una proteína natural producida por su propio organismo denominada factor estimulante de colonias de granulocitos, que interviene en la producción de glóbulos blancos en la médula ósea. Los glóbulos blancos ayudan al organismo a combatir las infecciones, pero la quimioterapia puede provocar una disminución de la cantidad de glóbulos blancos en el organismo. Si el número de glóbulos blancos es demasiado bajo, el organismo no es capaz de combatir las bacterias, lo que puede aumentar el riesgo de infecciones.

Ryzneuta se utiliza en pacientes adultos que reciben medicamentos contra el cáncer conocidos como «quimioterapia». Ryzneuta se administra para:

- reducir la duración de la «neutropenia» (recuento bajo de glóbulos blancos);
- reducir la probabilidad de padecer «neutropenia febril» (recuento bajo de glóbulos blancos con fiebre).

La neutropenia y la neutropenia febril pueden estar provocadas por el uso de medicamentos que destruyen las células de crecimiento rápido, como la quimioterapia.

Cómo funciona Ryzneuta

Ryzneuta ayuda a la médula ósea a producir más glóbulos blancos, que ayudan al organismo a combatir las infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ryzneuta

No use Ryzneuta:

- si es alérgico a efbemalenograstim alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No use Ryzneuta si esto le ocurre a usted. Si no está seguro/a, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Ryzneuta.

Advertencias y precauciones

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

- ha tenido recientemente una infección pulmonar grave, líquido en los pulmones, inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial) o alguna anomalía en una radiografía de tórax (infiltración pulmonar)
- tiene algún recuento sanguíneo alterado (como un aumento de los glóbulos blancos o anemia) o un recuento bajo de plaquetas, lo que reduce la capacidad de coagulación de la sangre; es posible que su médico quiera controlarle más de cerca
- padece anemia de células falciformes, es posible que su médico controle su enfermedad más de cerca
- tiene alergia al látex: el capuchón de la aguja de la jeringa puede provocar reacciones alérgicas graves

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Ryzneuta si alguna de las situaciones anteriores le afecta (o si no está seguro/a).

Durante el tratamiento con Ryzneuta, preste atención a los siguientes signos y síntomas:

- tensión arterial baja (como debilidad y mareo), dificultad para respirar, hinchazón de la cara, piel enrojecida y ruborizada, erupciones cutáneas y zonas de la piel con picor: pueden ser signos de una reacción alérgica
- tos, fiebre y dificultad para respirar: pueden ser signos del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
- inflamación o hinchazón, micción con menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de saciedad en el estómago y, en general, sensación de cansancio: pueden ser signos del síndrome de fuga capilar (una afección en la que se produce una fuga de líquido de los vasos sanguíneos pequeños).
- dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en la punta del hombro: pueden ser signos de problemas en el bazo (esplenomegalia, rotura esplénica)
- fiebre, dolor de estómago, sensación general de malestar, dolor de espalda: pueden ser signos de aortitis (inflamación de la aorta).

Informe inmediatamente a su médico si observa alguno de los signos anteriores. Es posible que necesite tratamiento médico de emergencia.

Controles de sangre y orina

Su médico le realizará controles de la sangre y la orina con regularidad porque los medicamentos como Ryzneuta pueden dañar los filtros diminutos (glomérulos) del interior de los riñones.

Riesgo de cáncer de la sangre

Si padece un cáncer de la sangre como leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) o es probable que desarrolle un cáncer de la sangre, no debe recibir Ryzneuta, a menos que su médico se lo indique.

Si el medicamento deja de funcionar correctamente

Si este medicamento deja de funcionar tan bien como debería, su médico buscará los motivos de ello. Es posible que haya desarrollado anticuerpos que impidan que el medicamento funcione correctamente.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años porque aún no se sabe si es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ryzneuta

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Embarazo

No se recomienda utilizar Ryzneuta durante el embarazo. Podría existir riesgo para el feto. Si cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Métodos anticonceptivos en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Ryzneuta.

Lactancia

Se desconoce si Ryzneuta se excreta en la leche materna. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Su médico le ayudará a decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Ryzneuta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de Ryzneuta para la madre.

Conducción y uso de máquinas

Ryzneuta no afecta, o afecta muy poco, a la capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Ryzneuta contiene sorbitol (E420), sodio y látex

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada dosis de 20 mg.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 20 mg, esto es, está esencialmente «exento de sodio».

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

3. Cómo usar Ryzneuta

Cómo se administra Ryzneuta

Siga exactamente las instrucciones de administración de Ryzneuta indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro/a.

Este medicamento se administra mediante una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

Administrarse usted mismo la inyección de Ryzneuta

Su médico puede decidir que es más conveniente que se administre usted mismo la inyección de Ryzneuta. Su médico o enfermero le mostrarán cómo administrarse usted mismo la inyección. No intente administrarse usted mismo la inyección si no ha recibido formación.

Para más instrucciones sobre cómo administrarse la inyección de Ryzneuta, lea la sección al final de este prospecto.

No agite Ryzneuta energicamente, ya que podría afectar a su actividad.

Cuánto y con qué frecuencia se administra Ryzneuta

La dosis recomendada es una inyección de 20 mg, que se administra al final de cada ciclo de quimioterapia, al menos 24 horas después de la última dosis de quimioterapia de ese ciclo.

Si usa más Ryzneuta del que debe

Puede que observe efectos adversos similares a los que se producen cuando usa la dosis recomendada. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si usa más Ryzneuta del que debe.

Si olvidó administrarse la inyección de Ryzneuta

Si se administra usted mismo la inyección y ha olvidado su dosis de Ryzneuta, debe ponerse en contacto con su médico para consultar cuándo debe administrarse la siguiente dosis.

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 sufren. Informe a su médico si experimenta estos síntomas.

Efectos adversos más graves

Informe inmediatamente a su médico o enfermero y solicite asistencia médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas.

- Reacciones como reacciones alérgicas graves, incluido anafilaxia y angioedema (erupción cutánea, debilidad, descenso de la tensión arterial, dificultad para respirar, hinchazón de la cara).
- El dolor en la parte superior izquierda del abdomen o el dolor en el hombro izquierdo pueden ser síntomas de un aumento del tamaño del bazo y de una rotura esplénica, pudiendo esta última ser mortal.
- La tos, la dificultad para respirar o el dolor al respirar, la ansiedad y la inquietud pueden ser signos de afecciones pulmonares, como edema pulmonar, neumonía intersticial, infiltrados pulmonares, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Inflamación o hinchazón, que puede ir asociada a una menor frecuencia de micción, dificultad para respirar, hinchazón abdominal y sensación de saciedad en el estómago, y sensación general de cansancio. Estos síntomas suelen desarrollarse rápidamente. Podrían ser síntomas del síndrome de fuga capilar, que provoca una fuga de sangre de los pequeños vasos sanguíneos hacia el interior del organismo y requiere atención médica de urgencia.

Posibles efectos adversos

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

- dolor óseo

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

- dolor de espalda, articulaciones, extremidades
- malestar (náuseas)
- vómitos
- diarrea
- sensación de cansancio
- sensación de debilidad o malestar general
- fiebre
- vértigo
- dolor de cabeza
- cambios en los análisis de sangre:
 - nivel elevado de glóbulos blancos
 - nivel elevado de alanina aminotransferasa (ALT)
 - nivel elevado de aspartato aminotransferasa (AST)

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

- infección por herpes
- pérdida de apetito
- mareo

- trastornos del gusto
- espasmo muscular
- sensación de entumecimiento, hormigueo, quemazón (neuropatía periférica)
- somnolencia
- ojos llorosos
- latidos muy acelerados
- bochornos
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos de la piel)
- nariz seca, hemorragia nasal
- dolor en la boca o la garganta
- tos
- dificultad para respirar
- inflamación de la mucosa bucal (estomatitis)
- boca seca
- problemas digestivos (por ejemplo, ardor de estómago)
- dolor abdominal (de estómago)
- problemas para tragar
- caída del cabello (alopecia)
- reacciones cutáneas como erupción, picor, urticaria, mancha roja, ampolla, pápulas, eczema, piel seca
- sudor frío
- sudores nocturnos
- dolor en las uñas
- dolor muscular
- dolor de cuello
- reacciones en la zona de inyección: enrojecimiento, dolor, picor
- retención de líquidos que provoca hinchazón en la parte inferior de las piernas o en las manos (hinchazón periférica)
- escalofríos
- sed
- aumento de peso
- cambios en los análisis de sangre:
 - nivel elevado de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos)
 - nivel bajo de neutrófilos
 - nivel bajo de glóbulos blancos
 - nivel bajo de hemoglobina (anemia)
 - nivel bajo de plaquetas en sangre
 - nivel elevado de azúcar en sangre
 - nivel elevado de creatinina (medida de la función renal)
 - nivel elevado de gamma-glutamilttransferasa (enzima hepática)

Efectos adversos observados con medicamentos similares, pero todavía no con Ryzneuta

- trastornos sanguíneos (síndrome mielodisplásico [SMD] o leucemia mieloide aguda [LMA]).
- crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes.
- inflamación de la aorta (el gran vaso sanguíneo que transporta la sangre del corazón al organismo).
- síndrome de Stevens-Johnson, que puede manifestarse en forma de manchas rojizas en forma de diana o circulares, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, y puede ir precedido de fiebre y síntomas similares a los de la gripe.
- síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila aguda febril), que se manifiesta con lesiones de color ciruela, elevadas y dolorosas en las extremidades y, a veces, en la cara y el cuello, con fiebre. No obstante, pueden intervenir otros factores.
- daños en los pequeños filtros del interior de los riñones.

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 Ryzneuta

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 el envase y en la etiqueta de la jeringa después de EXP. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

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

Puede sacar Ryzneuta de la nevera y conservarlo a temperatura ambiente (no superior a 30 °C) durante un máximo de 2 días. Una vez que Ryzneuta se haya sacado de la nevera y haya alcanzado la temperatura ambiente (no superior a 30 °C), deberá utilizarse en un plazo de 2 días o desecharse. No congelar. Ryzneuta puede utilizarse si se congela accidentalmente durante un único periodo inferior a 24 horas.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla 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 Ryzneuta

- El principio activo es efbemalenograstim alfa. Cada jeringa precargada contiene 20 mg de efbemalenograstim alfa en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, sorbitol (E420), polisorbato 20, ácido edético (EDTA) y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2. «Ryzneuta contiene sorbitol (E420), sodio y látex».

Aspecto de Ryzneuta y contenido del envase

Ryzneuta es una solución inyectable transparente e incolora (inyección) que se presenta en una jeringa precargada de vidrio (20 mg/1 ml) con aguja de acero inoxidable y capuchón de la aguja.

Cada envase contiene 1 jeringa precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Evive Biotechnology Ireland LTD
20 Kildare Street
Dublin 2
D02 T3V7, Irlanda

Responsable de la fabricación

Catalent Alemania Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1-2,

D-73614 Schorndorf, Alemania

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

Deutschland

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
D-01309 Dresden
Tel: +49 351 3363-3
Fax: +49 351 3363-440
Correo electrónico: info@apogepha.de

Österreich

Astro Pharma GmbH
Allerheiligenplatz 4
A-1200 Wien
Tel: +43 (1) 979 9860
Fax: +43 (1) 979 2540
Correo electrónico: office@astropharma.at

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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>

Instrucciones para la inyección con la jeringa precargada Ryzneuta
RYZNEUTA - Instrucciones de uso

Instrucciones de uso
Ryzneuta 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
efbemalenograstim alfa
Inyección para uso subcutáneo

Este prospecto contiene información sobre cómo inyectar Ryzneuta; lea todas las instrucciones antes de empezar a usar Ryzneuta.

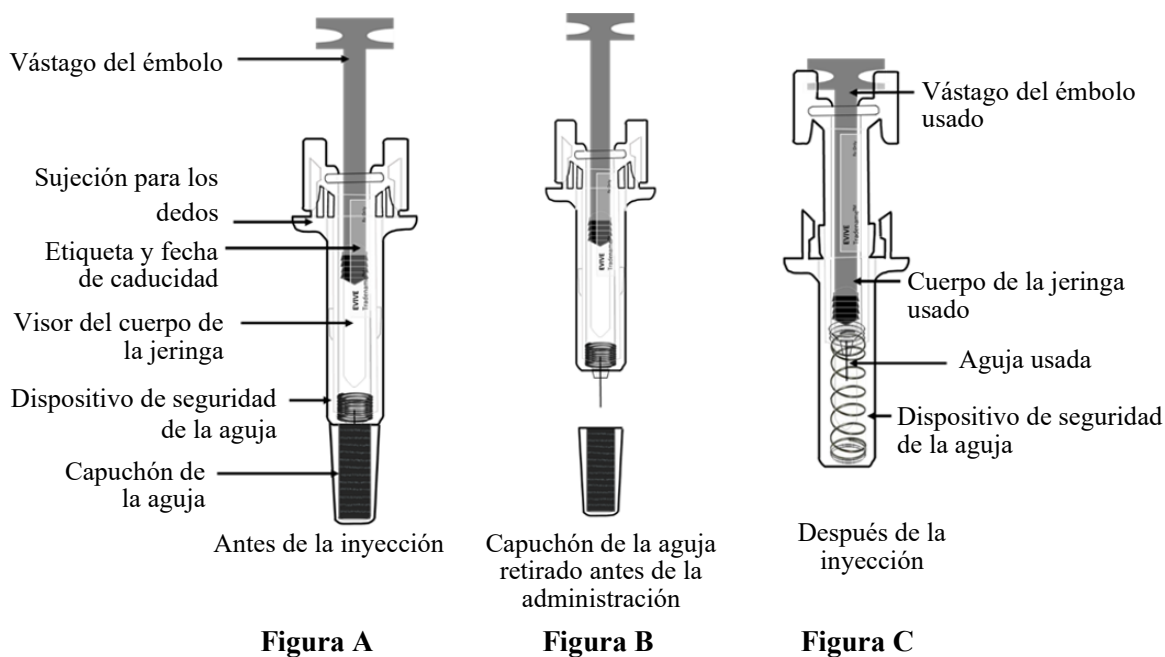
Es importante que no intente administrarse usted mismo la inyección a menos que haya recibido formación de su médico, enfermero o farmacéutico. Si tiene dudas sobre cómo administrarse la inyección, pida ayuda a su médico, enfermero o farmacéutico.

Aspecto de la jeringa precargada Ryzneuta

Figura A: Jeringa nueva con el capuchón de la aguja puesto

Figura B: Jeringa nueva con el capuchón de la aguja retirado

Figura C: Jeringa usada en la que se observa el dispositivo de seguridad activado



Importante: antes de empezar la inyección

- Ryzneuta es solo para inyección subcutánea (inyectar directamente en la capa grasa bajo la piel).
- Mantenga Ryzneuta fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Dejar que la jeringa alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de administrar la inyección.
- La aguja está cubierta por un capuchón gris que debe retirarse antes de la inyección (ver la **figura B**).
- El capuchón de la aguja contiene caucho natural seco (látex). No debe utilizar Ryzneuta si es alérgico al látex.
- La jeringa precargada tiene un dispositivo de seguridad para la aguja que se activará para cubrir la aguja después de administrar la inyección. El dispositivo de seguridad de la aguja ayudará a evitar lesiones por pinchazo de aguja (ver la **figura C**).

- Desechar las jeringas usadas en un recipiente de objetos punzantes desechable y resistente a punciones tan pronto como termine de administrar la inyección. Ver «Eliminación de Ryzneuta» al final de las instrucciones.

Precauciones:

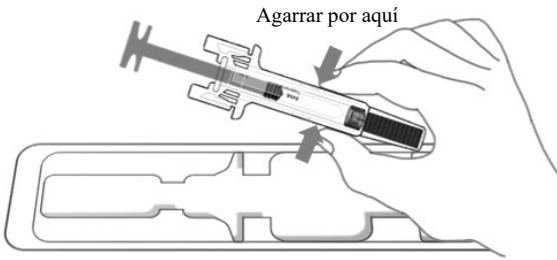
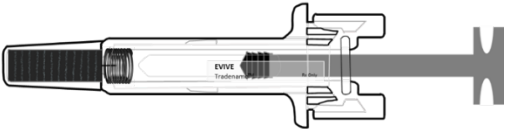
- × No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa precargada.
- × No agitar la jeringa precargada.
- × No reutilizar la jeringa precargada.
- × No retirar el capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para inyectarse.
- × No utilizar la jeringa precargada si el embalaje está abierto o dañado.
- × No agarrar el vástago del émbolo.
- × No utilizar la jeringa precargada si se ha caído sobre una superficie dura. Es posible que la jeringa precargada esté rota aunque no pueda ver la rotura. Utilizar una jeringa precargada nueva.
- × No deslizar el dispositivo de seguridad transparente sobre la aguja antes de administrar la inyección. Esto «activará» o bloqueará el dispositivo de seguridad transparente. Si el dispositivo ya está bloqueado, utilizar otra jeringa precargada que no se haya activado y que esté lista para su uso.

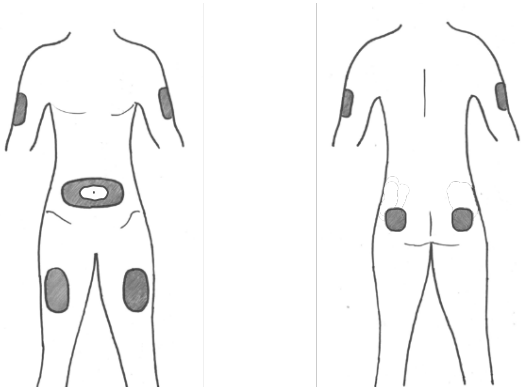
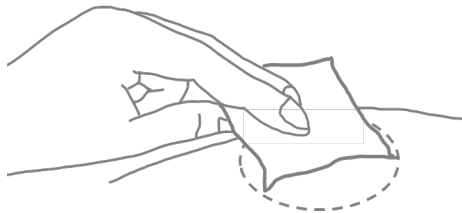
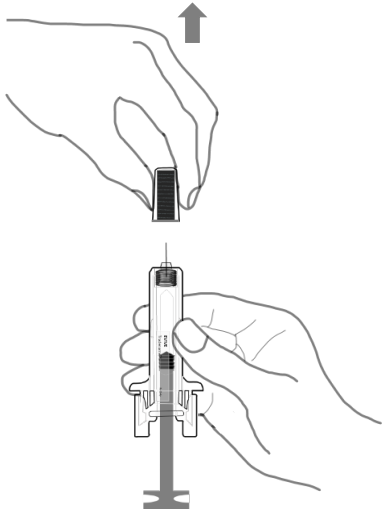
Suministros necesarios para administrar la inyección:

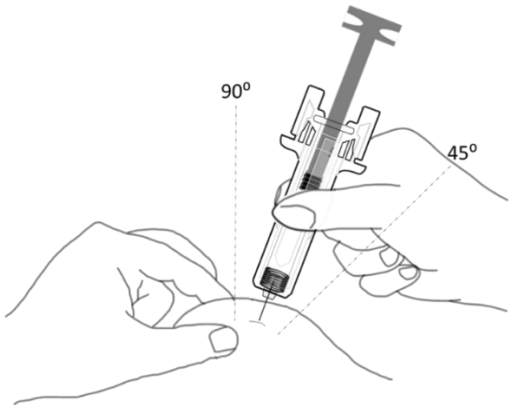
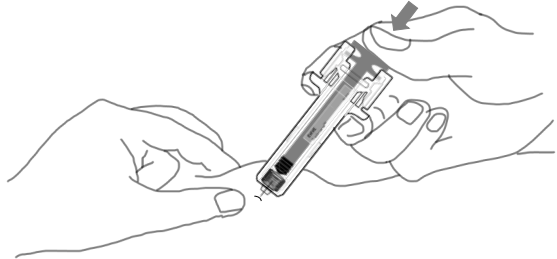
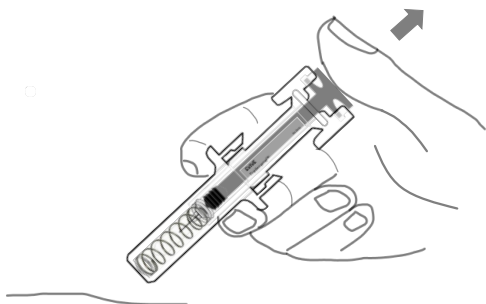
- Una jeringa precargada de Ryzneuta
- Toallita con alcohol
- Bola de algodón o gasa
- Venda adhesiva
- Recipiente para la eliminación de objetos punzantes; ver «Eliminación de Ryzneuta» al final de estas instrucciones.

Preparación de Ryzneuta para su inyección

1	Sacar el embalaje de Ryzneuta de la nevera. Sacar la bandeja de la jeringa del embalaje y colocar sobre una superficie de trabajo limpia y plana. Dejar que la jeringa alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de administrar la inyección. × No calentar la jeringa con una fuente de calor ni dejarla expuesta a la luz solar directa.
2	Reunir todos los suministros y colocarlos sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada: • Ryzneuta • Toallita con alcohol • Bola de algodón o gasa • Venda adhesiva • Recipiente para la eliminación de objetos punzantes o recipiente equivalente que cumpla los requisitos locales The illustration shows five items: a box of Ryzneuta (pegvisomant 100 mg), a bandage labeled 'Venda adhesiva', a cotton ball labeled 'Bola de algodón', an alcohol wipe labeled 'Toallita con alcohol', and a sharps disposal container labeled 'OBJETOS PUNZANTES' with a biohazard symbol.

3	Abrir la bandeja de la jeringa retirando la tapa de la bandeja. Sujetar el dispositivo de seguridad transparente de la aguja para extraer la jeringa precargada de la bandeja, tal como se muestra. Por razones de seguridad: × No agarrar el vástago del émbolo × No agarrar el capuchón gris de la aguja × No agitar × No retirar el capuchón de la jeringa hasta que esté listo para la inyección	 Agarrar por aquí
4	Inspeccionar el medicamento y la jeringa precargada. Asegurarse de que el medicamento de la jeringa precargada sea transparente e incoloro y no contenga partículas. × No utilizar la jeringa precargada: • si el medicamento está turbio, descolorido o contiene partículas. si alguna pieza parece estar agrietada o rota. • si se ha caído. • si falta el capuchón gris de la aguja o no está bien colocado. • si ha pasado la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. En todos los casos anteriores, utilizar una jeringa precargada nueva.	
Preparación del lugar de inyección		

5	Elegir un lugar de inyección como se muestra en el diagrama de la derecha (la zona gris). Puede utilizarse: • el muslo. • la zona del estómago, excepto en una zona de 5 cm alrededor del ombligo. • la zona superior externa de las nalgas (solo si otra persona le está administrando la inyección). • la zona externa de la parte superior del brazo (solo si otra persona le está administrando la inyección). Si se desea utilizar la misma zona de inyección (como el muslo o el brazo), asegurarse de que no sea en el mismo lugar que se utilizó en una inyección anterior. × No inyectar en zonas en las que la piel esté sensible, amoratada, enrojecida o dura. × No inyectar en zonas con cicatrices o estrías.	
6	Lavar bien las manos con agua y jabón. Limpiar el lugar de la inyección con una toallita con alcohol. Dejar que la piel se seque. × No abanicar ni soplar sobre la piel limpia. × No volver a tocar esta zona antes de la inyección.	
Inyección de Ryzneuta		
7	Sujetar la jeringa precargada por el dispositivo de seguridad de la jeringa. Retirar con cuidado el capuchón gris de la aguja y separarlo del cuerpo de la jeringa. Mantener las manos alejadas de la aguja en todo momento. × No retorcer ni doblar el capuchón gris de la aguja. × No sujetar la jeringa precargada por el vástago del émbolo. × No volver a colocar el capuchón gris de la aguja en la jeringa precargada. Desechar (tirar) el capuchón gris de la aguja en la basura normal o en un	

	recipiente de eliminación de objetos punzantes.	
8	Pellizcar el punto de inyección para crear una superficie firme. Mantener la piel pellizcada. Introducir la aguja en la piel con un ángulo de entre 45 y 90 grados. Importante: mantener la piel pellizcada durante la inyección para evitar la inyección intramuscular, y no tocar el lugar de inyección.	
9	Ejerciendo una presión lenta y constante, empujar el vástago del émbolo azul hasta que llegue al fondo. El vástago del émbolo debe empujarse hasta el fondo para inyectar la dosis completa.	
10	Una vez inyectada toda la dosis, seguir empujando para activar el dispositivo de seguridad. Soltar lentamente el pulgar del vástago del émbolo hasta que el dispositivo de seguridad se encuentre completamente activado. - La aguja se retirará automáticamente de la piel y se introducirá en el cuerpo de la jeringa. - El dispositivo se bloqueará en su posición y protegerá la aguja.	

	× No intentar empujar el vástago del émbolo para dejar al descubierto la aguja.	
11	Una vez retirada la aguja, inspeccionar la jeringa. • Si parece que el medicamento sigue en el cuerpo de la jeringa, significa que no se ha administrado una dosis completa. Examinar el lugar de la inyección. • Si hay sangre, presionar con una bola de algodón o una gasa el lugar de inyección. • Aplicar un vendaje adhesivo si es necesario. × No frotar la zona. Utilizar cada jeringa solo para una inyección. Si tiene algún problema, pida ayuda y consejo a su médico o enfermero.	

Eliminación de Ryzneuta

12

Depositar la jeringa precargada usada en un recipiente para la eliminación de objetos punzantes inmediatamente después de su uso.

Mantener las jeringas usadas fuera de la vista y del alcance de los niños.

- × Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.



13

La eliminación de la jeringa usada se realizará de acuerdo con la normativa local. 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.