

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ 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

UDENYCA 6 mg de 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 referida sólo al contenido proteico **.

* El principio activo es un conjugado covalente de filgrastim producido por tecnología del DNA recombinante en *Escherichia coli*, con polietilenglicol (PEG).

** La concentración es de 20 mg/ml si se incluye la parte del PEG.

La potencia de este medicamento no se debe comparar con la potencia 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.

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 tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

Población pediátrica

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

Pegfilgrastim se administra en inyección por vía subcutánea. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar con precisión la marca comercial del producto administrado.

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto similar a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia severa en pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* (ver sección 5.1). Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esa población de pacientes.

Los G-CSF pueden estimular el crecimiento de células mieloides *in vitro* y se podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica ni en pacientes con leucemia mieloide aguda secundaria; por lo tanto no se debe utilizar en estos pacientes. Se debe tener especial precaución para establecer el diagnóstico diferencial de transformación de blastos en leucemia mieloide crónica frente a leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con LMA *de novo* con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. No debe utilizarse este medicamento para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim para la movilización de células progenitoras de la sangre en pacientes o donantes sanos no han sido evaluadas de forma adecuadamente.

La actividad hematopéyica aumentada de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado con hallazgos transitorios positivos de imágenes óseas. Esto debe considerarse cuando se interpretan los resultados de imágenes óseas.

Reacciones adversas pulmonares

Tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs), se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo (ver sección 4.8).

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de neutrófilos pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio

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

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resuelven tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda supervisión de los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

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

Aortitis

Se ha notificado aortitis tras la administración de G-CSF en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyen fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej., proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y en general se resolvió tras la retirada de G-CSF (ver también sección 4.8)

Esplenomegalia y ruptura esplénica

En general, se han notificado casos poco frecuentes y asintomáticos de esplenomegalia y se han notificado casos de ruptura esplénica poco frecuentes después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.8). Por lo tanto, el tamaño del bazo se debe controlar cuidadosamente (p.ej. examen clínico, ultrasonido). Se debe considerar un diagnóstico de rotura esplénica en pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda controlar regularmente las plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administra en monoterapia o en combinación con agentes quimioterápicos que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (ver sección 4.8). Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis veno-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado acontecimientos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si el recuento de leucocitos supera los $50 \times 10^9/l$ tras el nadir esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente

pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con un estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Síndrome de Stevens-Johnson

Rara vez se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que puede poner en peligro la vida o llegar a ser mortal, en asociación con el tratamiento con pegfilgrastim. Si el paciente ha desarrollado SJS con el uso de pegfilgrastim, no deberá reiniciarse el tratamiento con pegfilgrastim en este paciente en ningún momento.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Excipientes

Pegfilgrastim contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI), no deben tomar/recibir este medicamento.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los ensayos clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluoruracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha aumentado la mielosupresión.

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

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegfilgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar UDENYCA durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No hay información suficiente sobre la excreción de pegfilgrastim/metabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la

lactancia o interrumpir el tratamiento con UDENYCA tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Pegfilgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas hembras y machos a dosis semanales acumuladas de 6 a 9 veces más elevadas, aproximadamente, de la dosis humana recomendada (en función del área de superficie corporal) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de UDENYCA 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 de forma más común fueron dolor óseo (muy frecuentes) y dolor musculoesquelético (frecuentes). En general, el dolor óseo fue de leve a moderado, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuentes). En pacientes en tratamiento con pegfilgrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuentes) (ver sección 4.4).

Se ha notificado de forma poco frecuente síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de G-CSF; ver sección 4.4 y sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” abajo.

Aortitis [frecuencia rara] (ver sección 4.4).

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

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

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares que incluyen neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), potencialmente mortal (ver sección 4.4).

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

Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas están clasificadas por 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Rotura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Ácido úrico aumentado		
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ¹	Aortitis ²	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de distrés respiratorio agudo ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis	Hemorragia pulmonar ²	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ¹				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Síndrome de Sweet (dermatosis aguda febril) ^{1,2} ; Vasculitis cutánea ^{1,2}	Síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello)			
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección ¹ Dolor torácico no-cardíaco	Reacción en la zona de inyección ²		
Exploraciones complementarias			Aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Aumento reversible de las pruebas de la función hepática para ALT o AST ¹		

¹ Ver sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” abajo.

² Se ha identificado esta reacción adversa en la vigilancia poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la

frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado de forma poco frecuente casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos los procesos hematológicos malignos subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado de forma poco frecuente acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

Con el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim, se han notificado reacciones en la zona de inyección, incluyendo eritema en la zona de inyección (poco frecuente) y dolor en la zona de inyección (frecuente).

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

En pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados de la lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado de forma poco frecuente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de G-CSF. En general, estos casos ocurrieron en pacientes con enfermedades neoplásicas avanzadas, sepsis, que toman múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12-21 años, respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios 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 por vía subcutánea dosis únicas de 300 µg/kg a un número limitado de voluntarios sanos y a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico sin reacciones adversas graves. Los acontecimientos adversos fueron similares a aquellos que se observaron en los pacientes que recibieron dosis menores de pegfilgrastim.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Pegfilgrastim es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kd. Pegfilgrastim es una forma de duración sostenida de filgrastim como consecuencia de un menor aclaramiento renal. Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causando un aumento marcado de los neutrófilos en la sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y/o linfocitos. Al igual que filgrastim, los neutrófilos producidos en respuesta a pegfilgrastim presentan una funcionalidad normal o mejorada como demuestran las pruebas de quimiotaxis y de función fagocítica. Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyéticos, G-CSF *in vitro* han mostrado propiedades estimuladoras sobre las células endoteliales humanas. G-CSF puede promover el crecimiento *in vitro* de las células mieloides, incluidas células tumorales y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

En dos ensayos pivotaes con asignación aleatoria doble ciego en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, estadio II-IV, tratados con quimioterapia mielosupresora consistente en doxorubicina y docetaxel, el uso de pegfilgrastim, como dosis única una vez por ciclo, redujo la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril de forma similar a la observada con la administración diaria de filgrastim (una mediana de 11 días de administración). En ausencia de soporte con factor de crecimiento, se ha descrito que este régimen de quimioterapia suele resultar en una duración media de la neutropenia de grado 4 de 5 a 7 días, y de un 30-40% de incidencia de neutropenia febril. En un ensayo (n = 157) que usó una dosis fija de 6 mg de pegfilgrastim la duración media de la neutropenia de grado 4 para el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,8 días comparado con los 1,6 días del grupo tratado con filgrastim (0,23 días de diferencia, IC 95%: -0,15; 0,63). Durante el ensayo completo, el porcentaje de neutropenia febril fue del 13% de los pacientes tratados con pegfilgrastim comparado con el 20% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 7%, IC 95%: -19%; 5%). En el segundo ensayo (n = 310) en el que se usó una dosis ajustada según el peso (100 µg/kg), la duración media de la neutropenia de grado 4 en el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,7 días, comparado con los 1,8 días en el grupo tratado con filgrastim (diferencia de 0,03 días, IC 95%: -0,36; 0,30). El porcentaje total de neutropenia febril fue del 9% en los pacientes tratados con pegfilgrastim y del 18% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 9%, IC 95%: -16,8%; -1,1%).

Se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de mama, el efecto de pegfilgrastim sobre la incidencia de neutropenia febril, tras la administración de un régimen de quimioterapia asociado a una tasa de neutropenia febril de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos). Se asignaron aleatoriamente 928 pacientes para recibir una dosis única de pegfilgrastim o de placebo, aproximadamente a las 24 horas (día 2) tras la quimioterapia de cada ciclo. La incidencia de neutropenia febril fue menor en los pacientes que recibieron pegfilgrastim comparado con placebo (1% versus 17%, p< 0,001). La incidencia de hospitalizaciones y uso de antiinfecciosos IV asociados con un diagnóstico clínico de neutropenia febril, fue menor en el grupo de pegfilgrastim comparado con el del placebo (1% versus 14%, p< 0,001; y 2% versus 10%, p< 0,001).

En un ensayo de fase II, doble ciego, de asignación aleatoria, con un número reducido de pacientes (n = 83) con leucemia mieloide aguda *de novo* que recibían quimioterapia, se comparó pegfilgrastim (dosis única de 6 mg) con filgrastim administrados durante la quimioterapia de inducción. La mediana del tiempo de recuperación de la neutropenia grave fue de aproximadamente 22 días en ambos grupos de tratamiento. No se estudiaron los efectos a largo plazo (ver sección 4.4).

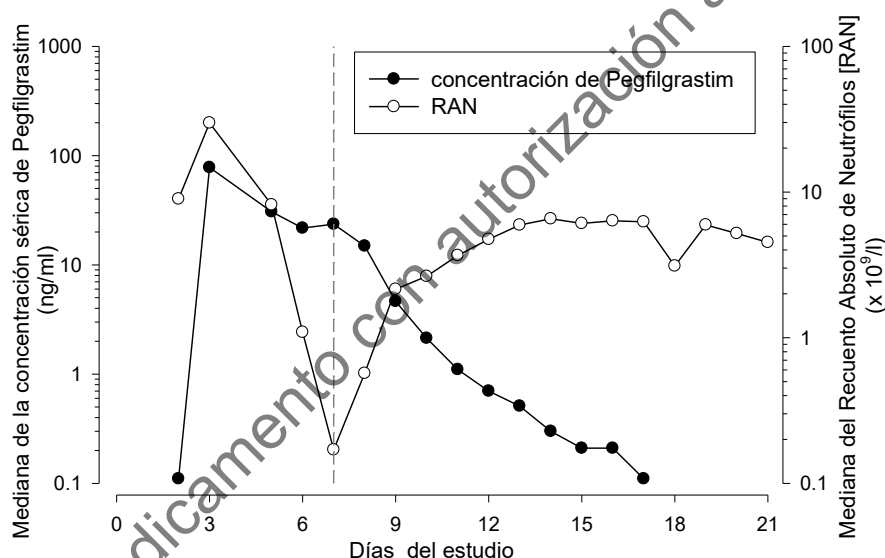
En un ensayo fase II (n = 37), abierto, multicéntrico, de asignación aleatoria en pacientes pediátricos con sarcoma, que recibieron 100 µg/kg de pegfilgrastim tras un ciclo de quimioterapia con vincristina,

doxorubicina y ciclofosfamida (VAdriaC/IE), se observó una mayor duración de la neutropenia grave (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9$) en niños más jóvenes entre 0-5 años (8,9 días), comparado con niños de mayor edad, entre 6-11 años y entre 12-21 años (6 días y 3,7 días, respectivamente) y adultos. Adicionalmente, se observó mayor incidencia de neutropenia febril en niños más jóvenes entre 0-5 años (75%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y entre 12-21 años (70% y 33%, respectivamente) y adultos (ver sección 4.8 y 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras una única administración subcutánea de pegfilgrastim, la concentración sérica máxima de pegfilgrastim ocurre de 16 a 120 horas después de la administración y las concentraciones séricas se mantienen durante el periodo de neutropenia posterior a la quimioterapia mielosupresora. La eliminación de pegfilgrastim es no lineal con respecto a la dosis; el aclaramiento sérico de pegfilgrastim disminuye al aumentar la dosis. Pegfilgrastim parece eliminarse principalmente por el aclaramiento mediado por neutrófilos, que se satura a altas dosis. Consistente con un mecanismo de aclaramiento autorregulado, la concentración sérica de pegfilgrastim disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de los neutrófilos (ver figura 1).

Figura 1. Perfil de la mediana de la concentración sérica de pegfilgrastim y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en pacientes tratados con quimioterapia después de la administración de una única inyección de 6 mg



Debido al mecanismo de aclaramiento regulado por los neutrófilos, no se espera que la farmacocinética de pegfilgrastim se vea afectada por deficiencias renales o hepáticas. En un ensayo abierto de dosis única ($n = 31$), los diferentes estadios de la insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal crónica en diálisis, no tuvieron impacto sobre la farmacocinética de pegfilgrastim.

Pacientes de edad avanzada

Los escasos datos disponibles indican que la farmacocinética de pegfilgrastim en las personas de edad avanzada (> 65 años) es similar a la de los adultos.

Población pediátrica

La farmacocinética de pegfilgrastim se estudió en 37 pacientes pediátricos con sarcoma, quienes recibieron $100 \mu\text{g/kg}$ de pegfilgrastim tras completar la quimioterapia con VAdriaC/IE. El grupo de menor edad (0-5 años) presentó una media de exposición más alta a pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ Desviación Estándar) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) que los niños de mayor edad entre 6-11 años y entre 12-21 años ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ y $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, respectivamente) (ver sección 5.1). Con la excepción del grupo de edad más joven (0-5 años), la AUC media en pacientes pediátricos fue similar a la de los pacientes adultos con cáncer de mama de alto riesgo en estadios II-IV que recibieron

100 µg/kg de pegfilgrastim después de finalizar el tratamiento con doxorubicina/ docetaxel (ver sección 4.8 y 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se observaron efectos adversos en las crías de ratas preñadas tratadas con pegfilgrastim por vía subcutánea, pero en los conejos pegfilgrastim ha demostrado causar toxicidad embrio-fetal (pérdida del embrión) a dosis acumuladas de 4 veces la dosis humana recomendada, aproximadamente, que no fueron observados en conejas preñadas expuestas a la dosis humana recomendada. En ensayos en ratas, se demostró que pegfilgrastim puede atravesar la placenta. Los ensayos en ratas indicaron que la capacidad reproductiva, fertilidad, ciclo estral, días entre el apareamiento y coito, y la supervivencia intrauterina no fueron afectados con pegfilgrastim por vía subcutánea. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato sódico trihidrato (para ajuste del pH)
Ácido acético (para ajuste del pH)
Sorbitol (E420)
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

UDENYCA se puede dejar a temperatura ambiente (que no supere los 30°C) durante un único periodo de hasta 72 horas. Si permanece a temperatura ambiente durante más de 72 horas, se debe desechar.

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada, con tapón de caucho recubierto de bromobutilo y una aguja de acero inoxidable con protector automático de aguja.

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

Tamaño de envase: cada caja contiene una jeringa precargada con un protector automático de aguja con blíster en una bandeja de plástico.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, se debe comprobar visualmente que la solución de pegfilgrastim esté libre de partículas. Solamente deben inyectarse las soluciones que sean transparentes e incoloras.

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

Dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente 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

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Alemania.
Tel: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1303/001

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

Fecha de la primera autorización: 21 septiembre 2018

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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES 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 DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

KBI Biopharma, Inc.
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
ESTADOS UNIDOS

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

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

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 informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quarter}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal 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

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

UDENYCA 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.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato sódico, sorbitol (E420), polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada (0,6 ml).

1 jeringa precargada de un solo uso con protector automático de aguja

5. FORMA, Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Importante: leer el prospecto antes de usar/manipular la jeringa precargada.
Vía subcutánea.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

No agitar fuertemente.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada 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**

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Alemania

12. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1303/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

UDENYCA

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:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ETIQUETA DE LA BANDEJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

UDENYCA 6 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegfilgrastim

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Alemania.

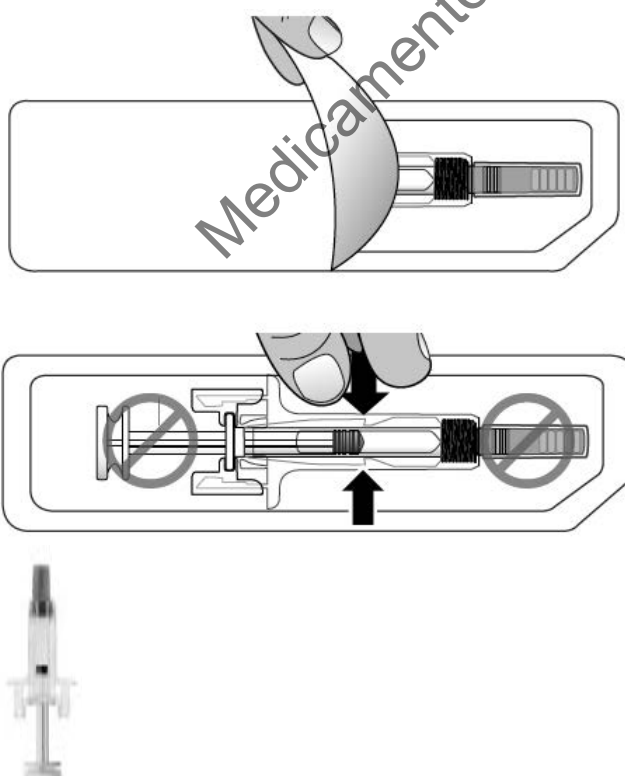
3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS



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

ETIQUETA DE LA JERINGA

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

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastim
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,6 ml

6. OTROS

ERA, GmbH - Alemania

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

UDENYCA 6 mg solución inyectable en jeringa precargada pegfilgrastim

▼ 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.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el 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 las 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 UDENYCA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar UDENYCA
3. Cómo usar UDENYCA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de UDENYCA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es UDENYCA y para qué se utiliza

UDENYCA contiene el principio activo pegfilgrastim. Pegfilgrastim es una proteína producida por biotecnología en la bacteria *E. coli* seguida de una conjugación con polietilenglicol (PEG). Pegfilgrastim pertenece a un grupo de proteínas llamadas citocinas. La parte proteínica es muy similar a una proteína natural producida por nuestro organismo.

El medicamento se usa para reducir la duración del recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia) y la incidencia del recuento bajo de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril) que se puede producir por la 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 sensibles a los efectos de la quimioterapia, lo que puede hacer que su número disminuya. Si el número de glóbulos blancos baja mucho, puede que no haya suficientes para combatir las bacterias, lo que implica un riesgo mayor de contraer una infección.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar UDENYCA

No use UDENYCA

- si es alérgico al pegfilgrastim, filgrastim, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

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

- si experimenta una reacción alérgica que incluye debilidad, disminución de la presión arterial, dificultad para respirar, hinchazón de la cara (anafilaxis), enrojecimiento y rubor, erupción de la piel y picor en la piel.
- si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar. Esto puede ser un signo del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA).
- si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:
 - hinchazón que puede estar asociado con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud abdominal y una sensación general de cansancio.

Estos pueden ser síntomas de una enfermedad llamada “Síndrome de Fuga Capilar” y que puede causar que la sangre se escape de un pequeño vaso sanguíneo hacia otros lugares de su cuerpo. Ver sección 4.

- si tiene dolor en la parte superior izquierda abdominal o dolor en el extremo del hombro. Esto puede ser un signo de un problema con el bazo (esplenomegalia).
- si recientemente tuvo una infección pulmonar grave (neumonía), líquido en los pulmones (edema pulmonar), inflamación de los pulmones (enfermedad intersticial pulmonar) o un resultado anormal de rayos-x del pecho (infiltración pulmonar).
- si es conciente de alguna alteración del recuento de células sanguíneas (por ejemplo, aumento del número de glóbulos blancos o anemia) o una disminución del recuento de plaquetas sanguíneas, que puede reducir la capacidad de la sangre para coagular (trombocitopenia). Su médico puede querer realizarle un mayor seguimiento.
- si tiene anemia de células falciformes. Su médico puede supervisar su enfermedad más estrechamente.
- si tiene signos repentinos de alergia, tales como erupción, picor o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias o dificultad para respirar, pueden ser signos de una reacción alérgica grave.
- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo) en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden consistir en fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y elevación de los marcadores inflamatorios. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

Su médico le realizará análisis de sangre y orina de forma regular dado que UDENYCA puede dañar los pequeños filtros dentro de los riñones (glomerulonefritis).

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

Debe consultar con su médico el riesgo de desarrollar cáncer de la sangre. En el caso que desarrolle ó pueda desarrollar cáncer de la sangre, no debe utilizar UDENYCA, excepto si su médico lo aconseja.

Pérdida de respuesta a pegfilgrastim

Si experimenta una pérdida de respuesta o disminución de la respuesta al tratamiento con pegfilgrastim, su médico investigará las causas, incluido si ha desarrollado anticuerpos que puedan neutralizar la actividad de pegfilgrastim.

Otros medicamentos y UDENYCA

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. UDENYCA no se ha usado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si:

- está embarazada;

- cree que pueda estar embarazada;
- tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con UDENYCA, por favor informe a su médico.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe abandonar la lactancia materna si usa UDENYCA.

Conducción y uso de máquinas

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

UDENYCA contiene sorbitol (E420) y acetato de sodio

UDENYCA contiene sorbitol (un tipo de azúcar). Sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a algunos azúcares, o si se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI), una enfermedad genética rara en la que el paciente no es capaz de descomponer la fructosa, consulte con su médico antes de que a usted (o a su hijo) se le administre este medicamento.

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

3. Cómo usar UDENYCA

UDENYCA está indicado en pacientes mayores de 18 años.

Siga exactamente las instrucciones de administración de UDENYCA indicadas por su médico. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Dosis

La dosis habitual es una inyección subcutánea de 6 mg (debajo de la piel). Esta se debe administrar al final de cada ciclo de quimioterapia a partir de las 24 horas después de su última dosis de quimioterapia.

No agite fuertemente UDENYCA ya que podría afectar a su actividad.

Autoinyección de UDENYCA

Su médico puede considerar más conveniente que se inyecte UDENYCA usted mismo. Su médico o enfermero le enseñarán cómo hacerlo. No lo intente si no le han enseñado.

Para más instrucciones sobre cómo inyectarse UDENYCA usted mismo, lea la sección 6 al final de este prospecto.

Si usted usa más UDENYCA del que debiera

Si usted usa más UDENYCA del que debiera debe informar a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar UDENYCA

Si usted se está autoinyectando y ha olvidado administrarse su dosis de UDENYCA, contacte con su médico para decidir cuándo se debe inyectar la próxima 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 sufran.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:

- hinchazón que puede estar asociado con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud abdominal y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan muy rápidamente.

Estos pueden ser síntomas de una enfermedad que ocurre de forma poco frecuente llamada “síndrome de fuga capilar” y que puede causar que la sangre se escape de un pequeño vaso sanguíneo hacia otros lugares de su cuerpo y necesite atención médica urgente.

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

- dolor de huesos. Su médico le informará sobre qué puede tomar para calmar el dolor.
- náuseas y dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- dolor en la zona de la inyección.
- dolor general y dolor en las articulaciones y músculos.
- pueden tener lugar algunos cambios en su sangre, que serán detectados mediante análisis de sangre periódicos. Puede aumentar el número de glóbulos blancos durante un corto período de tiempo. Puede disminuir el número de plaquetas, lo que puede provocar la aparición de moratones.

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

- reacciones de tipo alérgico, que incluyen enrojecimiento y rubor/sofocos, aparición de sarpullidos, e inflamación cutánea con picor.
- reacciones alérgicas graves, que incluyen anafilaxia (debilidad, caída de la tensión arterial, dificultad para respirar, hinchazón facial).
- aumento del tamaño del bazo.
- rotura del bazo. Algunos casos de rotura del bazo fueron mortales. Es importante que contacte con su médico de forma inmediata si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo ya que podrían tener relación con un problema en su bazo.
- problemas respiratorios. Si usted tiene tos, fiebre y dificultad para respirar, consulte con su médico.
- se han producido casos de síndrome de Sweet, lesiones dolorosas, inflamadas, de coloración violácea en las extremidades y en algunas ocasiones en la cara y cuello, acompañadas de fiebre, pero podrían estar relacionados otros factores.
- inflamación de los vasos sanguíneos cutáneos (vasculitis cutánea).
- daño en los pequeños filtros dentro de los riñones (glomerulonefritis);
- enrojecimientos en la zona de la inyección;
- tos acompañada de sangre (hemoptisis).

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

- Inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2.
- Sangrado del pulmón (hemorragia pulmonar)
- síndrome de Stevens-Johnson, que puede aparecer como manchas rojizas concéntricas o circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, exfoliación, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos; y puede venir precedido de fiebre y síntomas tipo gripal. Deje de usar UDENYCA 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 UDENYCA

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 en 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).

UDENYCA puede estar fuera de la nevera a temperatura ambiente (siempre que no supere los 30°C) durante un máximo de 72 horas. Una vez que una jeringa se ha sacado de la nevera y ha alcanzado la temperatura ambiente (que no supere los 30°C), debe ser utilizada en 72 horas o desechada.

No congelar. UDENYCA se podrá utilizar en caso de congelación accidental, durante un periodo inferior a 24 horas.

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

No utilice este medicamento si observa que la solución no es totalmente transparente 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 UDENYCA

- El principio activo es pegfilgrastim. Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim en 0,6 ml de solución
- Los demás componentes son ácido acético y acetato sódico (para ajuste del pH), sorbitol (E420), polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Cada envase contiene 1 jeringa precargada de vidrio con una aguja de acero inoxidable y un capuchón de la aguja. Las jeringas se presentan con un protector automático de la aguja.

Titular de la autorización de comercialización

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Alemania
Tel: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
Correo electrónico: EUAgent@eraconsulting.com

Fabricante

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

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>

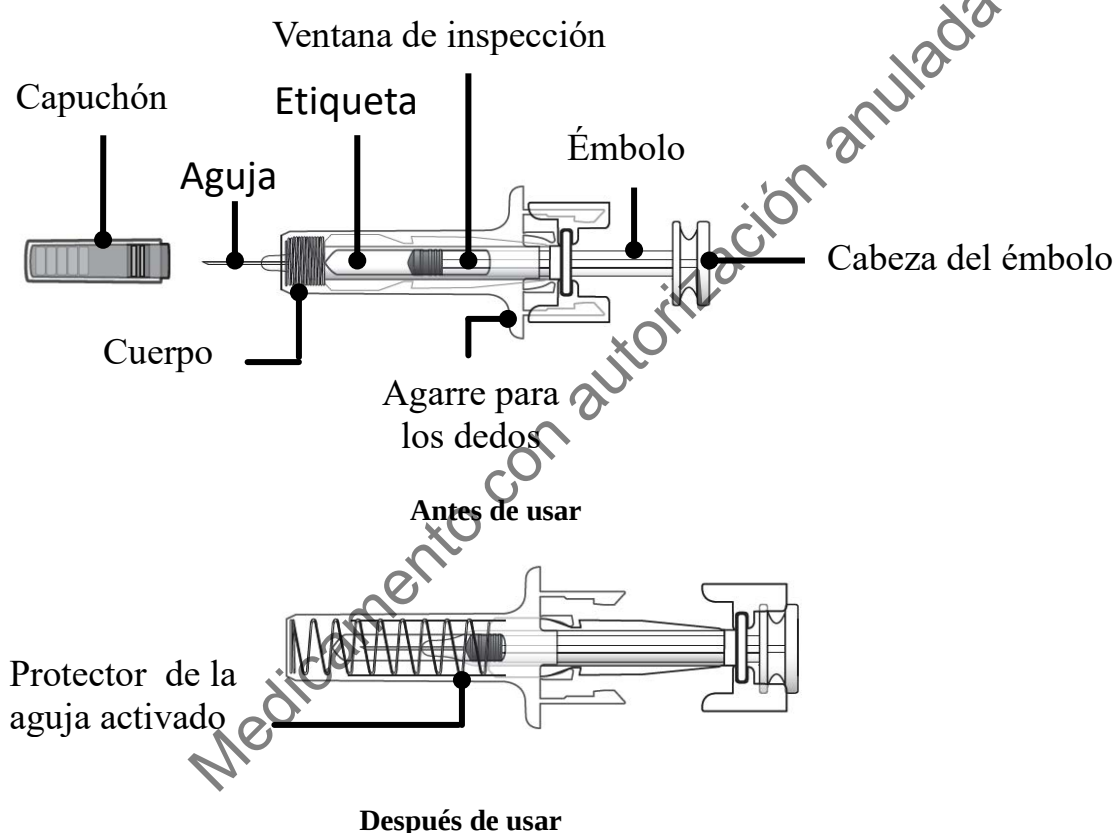
Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de uso

Esta sección contiene información sobre cómo auto-inyectarse UDENYCA. Es importante que no intente inyectarse usted mismo si no ha recibido formación específica sobre cómo hacerlo por su médico, enfermero o farmacéutico. Si tiene alguna duda sobre cómo ponerse la inyección, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

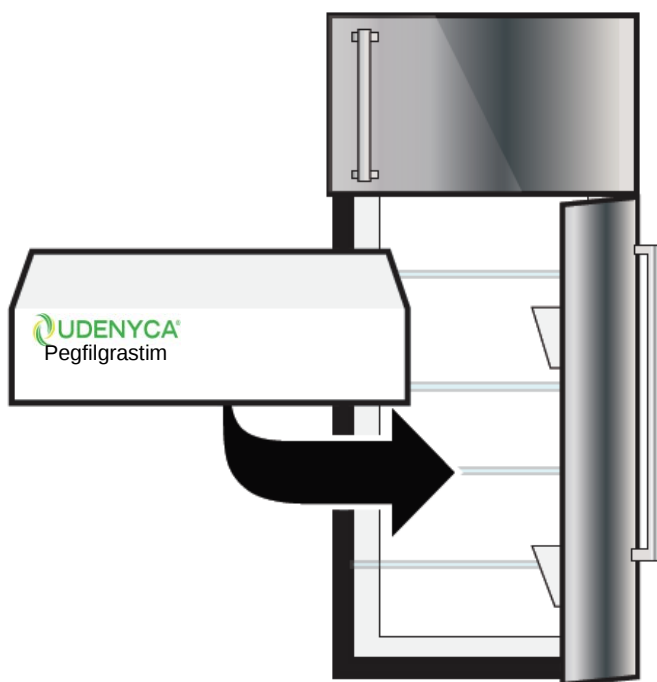
Información sobre la jeringa precargada con protector automático de la aguja

- Es importante que lea las instrucciones antes de usar la jeringa para saber cómo administrar la inyección.
- Este medicamento se presenta como una jeringa precargada de seguridad de un solo uso que contiene una única dosis. La jeringa se debe desechar una vez administrada la inyección.
- La jeringa tiene un protector automático de aguja que cubre la aguja tras la administración del medicamento para evitar pincharse con ella.



Información de conservación

- Conservar las jeringas precargadas en la nevera (entre 2°C y 8°C) en su embalaje original.



NO congelar ni agitar la jeringa precargada. Si se congela, descongelar en la nevera antes de la administración. Deseche la jeringa si se ha congelado más de una vez.

- Conserve la jeringa precargada en su embalaje original para protegerla de la luz hasta que esté listo para usarla.

NO utilice la jeringa precargada si se ha dejado a temperatura ambiente durante más de 72 horas.

NO agite la jeringa precargada. Si se agita con energía, puede aparecer espuma en la solución y no se debe usar.

NO utilice este medicamento si es:

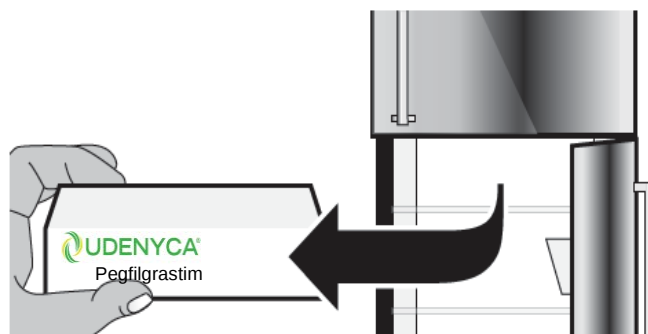
- alérgico al pegfilgrastim o a cualquiera de sus ingredientes.

Preparación de la inyección

1 Retire el envase de la nevera y compruebe la fecha de caducidad.

A: Retire la caja de la nevera y compruebe la fecha de caducidad impresa en la caja (ver figura 1).

NO lo utilice si la fecha de caducidad ha pasado. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.



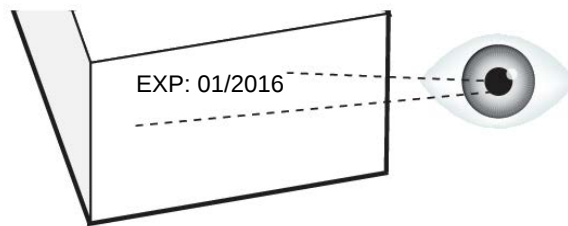


FIGURA 1

B: Abra la caja y retire la bandeja de la jeringa sellada (ver figura 2).

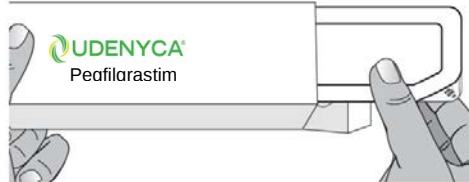


FIGURA 2

2 Espere a que el medicamento alcance la temperatura ambiente y reúna los materiales.

A: Coloque la bandeja de la jeringa sellada en una superficie plana y limpia y déjela a temperatura ambiente durante, al menos, 30 minutos (ver figura 3).



FIGURA 3

NO intente calentarla jeringa de ninguna otra manera, por ejemplo, con un microondas, agua caliente o a la luz directa del sol.

B: Reúna los siguientes materiales (ver figura 4).

Recipiente para objetos punzantes



Algodón



Almohadilla con alcohol



FIGURA 4

3 Lávese las manos y extraiga la jeringa de la bandeja.

A: Lávese las manos con jabón y agua caliente (ver figura 5).



FIGURA 5

B: Retire la jeringa de la bandeja sellada como se muestra a continuación: retire la cubierta de la bandeja, retire la jeringa sujetándola por el centro del cuerpo de la jeringa (ver figura 6)
NO coja la jeringa por el émbolo, la cabeza del émbolo o el capuchón de la aguja.

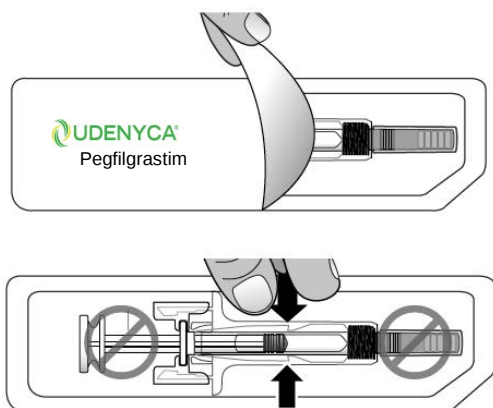


FIGURA 6

4 Examine la jeringa y la solución.

Examine la solución a través de la ventana de inspección. La solución deberá ser clara y transparente. Es normal que haya alguna burbuja de aire en la jeringa. No es necesario retirar el aire (ver figura 7).

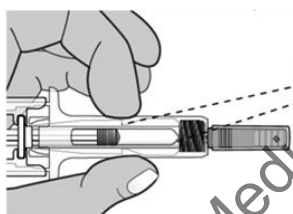


FIGURA 7

NO utilice el medicamento si la solución está decolorada o turbia.
NO utilice el medicamento si la solución contiene grumos, escamas o partículas.
NO utilice la jeringa si está usada o dañada.

Escoja y limpie la zona de inyección

5 Escoja la zona de inyección.

Las zonas de inyección recomendados para realizar una inyección subcutánea son:

- Abdomen (excepto la zona alrededor del ombligo)
- Muslos
- Cara posterior de los brazos
- Nalgas

(Ver figura 8)

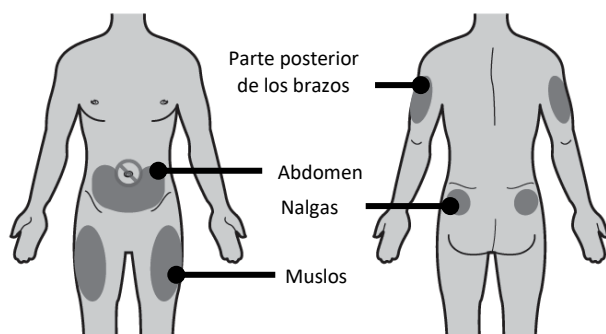


FIGURA 8

No inyectar en lunares, cicatrices, marcas de nacimiento, o en zonas en las que la piel es delicada, tiene hematomas, está roja o tiene durezas.

6 Limpie la zona de inyección.

Limpie el zona de inyección con un algodón empapado de alcohol (ver figura 9).

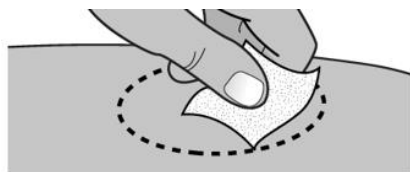


FIGURA 9

Inyecte la dosis

7 Retire el capuchón de la aguja.

Tire del capuchón de la aguja (ver figura 10).

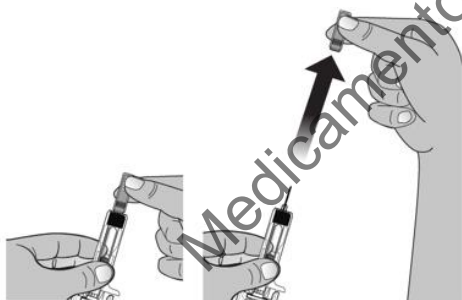


FIGURA 10

No vuelva a colocar el capuchón de la jeringa.

No utilice la jeringa precargada si se le ha caído cuando no tenía el capuchón de la aguja.

8 Posición de los dedos

Coja el cuerpo de la aguja como si fuese un dardo (de la punta de los dedos) con el pulgar y el dedo índice (ver figura 11).

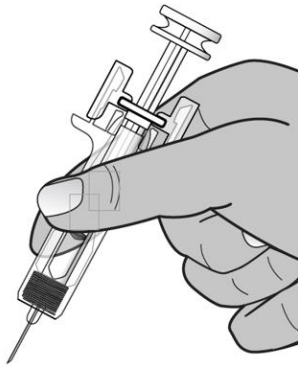


FIGURA 11

NO tocar el émbolo ni coger la jeringa si no es con la punta de los dedos.

9 Pellizque la piel e introduzca la aguja.

A: Utilice su mano libre para pellizcar ligeramente la piel alrededor de la zona de inyección (ver figura 12).



FIGURA 12

B: Introduzca la aguja en la zona de piel pellizcada en un ángulo de 45 a 90 grados (ver figura 13)

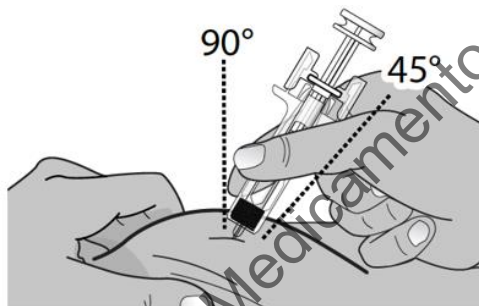


FIGURA 13

NO toque la cabeza del émbolo mientras introduce la aguja en la piel.

C: Una vez que haya introducido totalmente la aguja, suelte la piel pellizcada y utilice su mano libre para estabilizar la parte inferior de la jeringa.

Después ponga la otra mano en posición de inyección con el pulgar en la cabeza del émbolo (ver figura 14).



FIGURA 14

10 Empuje la cabeza del émbolo hacia abajo para administrar la dosis.

A: Empuje despacio y firmemente la cabeza del émbolo hacia abajo, hasta el final, usando el pulgar. Así recibirá la dosis completa (ver figura 15).

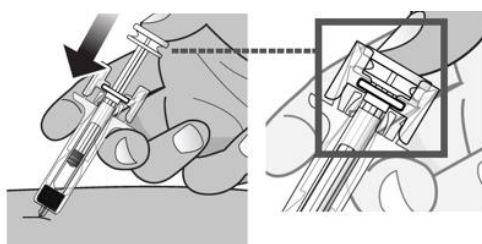


FIGURA 15

B: Mientras esté todavía introducida la aguja, mueva despacio el pulgar hacia atrás para que el émbolo se eleve. De esta forma se retirará la aguja y quedará dentro del cuerpo de la jeringa. Retire la jeringa de la zona de inyección (figura 16).

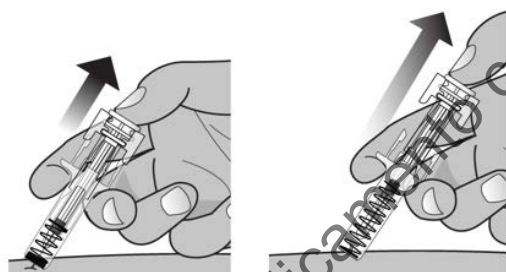


FIGURA 16

C: Si ve gotas de sangre en la zona de inyección, presione con un algodón o gasa.

11 Tire la jeringa y cure la zona de inyección.

Inmediatamente después de la inyección, tire la jeringa utilizada en un contenedor para desechar objetos punzantes (ver figura 17).



FIGURA 17

NO tire las agujas y jeringas sueltas en la basura doméstica.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para pegfilgrastim, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Existen tres casos notificados que muestran una relación causal entre la reacción adversa al medicamento (RAM), el síndrome de Stevens-Johnson y pegfilgrastim. El número de casos es escaso, pero debido a la gravedad de la RAM, el PRAC recomienda que se actualice en consonancia la información del producto.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para pegfilgrastim, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) pegfilgrastim no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Medicamento con autorización anulada