

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ryzneuta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg ефбемаленограстим алфа (efbemalenograstim alfa)* в 1 ml инжекционен разтвор. Концентрацията е 20 mg/ml.

*Рекомбинантен човешки гранулоцит-колонистимулиращ фактор Fc фузионен протеин, получен от клетъчна култура от бозайници.

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с активността на друг протеин (пегилиран или непегилиран) от същия терапевтичен клас. За повече информация вижте точка 5.1.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ryzneuta е показан за намаляване на продължителността на неутропения и на честотата на фебрилна неутропения при възрастни пациенти, лекувани с цитотоксична химиотерапия на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Ryzneuta трябва да се започне и да се извършва под наблюдението на лекари с опит в областта на онкологията и/или хематологията.

Дозировка

За всеки химиотерапевтичен цикъл се препоръчва една доза 20 mg (една предварително напълнена спринцовка) Ryzneuta, която да се приложи най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително при лица с терминален стадий на бъбречна болест.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ruzneuta при деца все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ruzneuta е предназначен за подкожно приложение. Предоставя се в предварително напълнена спринцовка за ръчно приложение.

Инжекциите трябва да се поставят в бедрото, корема, седалището или горната част на ръката.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

Растеж на злокачествени клетки

Гранулоцит-колонистимулиращ фактор (G-CSF) може да спомогне за растежа на миелоидни клетки *in vitro*, като сходни ефекти може да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността на ефбемаленограстим алфа не са изследвани при пациенти с миелодиспластичен синдром, хронична миелогенна левкемия или остра миелоидна левкемия. Поради това не трябва да се използва при такива пациенти.

Безопасността и ефикасността на ефбемаленограстим алфа не са изследвани при пациенти, получаващи високи дози химиотерапия. Този лекарствен продукт не трябва да се използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над установените схеми на дозиране.

Белодробни нежелани реакции

След приложение на G-CSF се съобщава за белодробни нежелани реакции, по-специално интерстициална пневмония. Пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония може да са изложени на по-висок риск (вж. точка 4.8).

Появата на белодробни признаци като кашлица, повишена температура и диспнея, в комбинация с рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушаване на белодробната функция, заедно с увеличен брой неутрофили, може да бъдат първите признаци за наличие на остър респираторен дистрес синдром (ARDS). При такива обстоятелства лечението с ефбемаленограстим алфа трябва да се прекрати по преценка на лекаря и да се приложи подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Гломерулонефрит

Има съобщения за гломерулонефрит при пациенти, получаващи G-CSF (например филграстим и пегфилграстим). Обикновено събитията на гломерулонефрит отшумяват след намаляване на дозата или прекратяване на приложението на G-CSF. Препоръчва се проследяване на резултатите от изследванията на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

След приложение на G-CSF се съобщава за синдром на нарушена капилярна пропускливост, който се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Пациенти, които развиват симптоми на синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се проследяват внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от реанимация (вж. точка 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

След приложение на ефбемаленограстим алфа се съобщава за случаи на спленомегалия, които обикновено са безсимптомни. След приложение на G-CSF се съобщава за случаи на руптура на слезката, включително някои с летален изход (вж. точка 4.8). Затова големината на слезката трябва да се проследява внимателно (например при клиничен преглед, с ултразвуково изследване). Диагнозата руптура на слезката трябва да се има предвид при пациенти, съобщаващи за болка в горната лява част на корема или болка в най-горната част на рамото.

Тромбоцитопения и анемия

Лечението с ефбемаленограстим алфа като монотерапия не изключва появата на тромбоцитопения и анемия, защото пълната доза миелосупресивна химиотерапия се поддържа по назначената схема. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и на хематокрита. Необходимо е специално внимание, когато химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения, се прилагат като монотерапия или като комбинирана терапия.

Сърповидно-клетъчна анемия

Възникването на сърповидно-клетъчни кризи се свързва с употребата на G-CSF при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидно-клетъчна болест (вж. точка 4.8). Ето защо лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато предписват ефбемаленограстим алфа на пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидно-клетъчна болест, и да проследяват клиничните параметри и лабораторния статус по подходящ начин и с повишено внимание за наличие на възможна връзка между този лекарствен продукт и появата на увеличена слезка и на вазо-оклузивна криза.

Левкоцитоза

При пациентите, получаващи G-CSF, е наблюдаван брой на белите кръвни клетки (WBC) $100 \times 10^9/l$ или повече. Не са съобщавани нежелани лекарствени реакции, които да се дължат пряко на посочената степен на левкоцитоза. Подобно повишаване на броя на белите кръвни клетки е преходно, обикновено се наблюдава 24 до 48 часа след приложението и е в съответствие с фармакодинамичните ефекти на този лекарствен продукт. В съответствие с клиничните ефекти и вероятността от левкоцитоза, броят на WBC трябва да се проследява на редовни интервали по време на лечението. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания надир, този лекарствен продукт трябва да се прекрати незабавно.

Свръхчувствителност

При пациенти, лекувани с G-CSF, се съобщава за свръхчувствителност, включително за сериозни алергични реакции, възникващи при начално или последващо лечение. Лечението с ефбемаленограстим алфа трябва да се преустанови окончателно при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Ефбемаленограстим алфа не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към ефбемаленограстим алфа. Трябва да се подхожда с повишено внимание, ако ефбемаленограстим алфа се използва при пациенти с анамнеза за сериозни алергични реакции към други продукти, съдържащи G-CSF, тъй като не може да се изключи рискът от кръстосана реактивност. При такива обстоятелства ефбемаленограстим алфа трябва да се прилага по преценка на лекаря, който да извърши съответната оценка на рисковете и ползите. Ако възникне сериозна алергична реакция, трябва да се приложи подходящо лечение и състоянието на пациента да се проследява внимателно в продължение на няколко дни.

Синдром на Stevens-Johnson

Случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS), който може да бъде животозастрашаващ или с летален изход, се съобщават рядко във връзка с лечението с G-CSF. Ако пациентът развие SJS при употребата на ефбемаленограстим алфа, лечението с ефбемаленограстим алфа никога не трябва да се започва отново при този пациент.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Степента на образуване на антитела срещу ефбемаленограстим алфа обикновено е ниска. Свързващи антитела се образуват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент, обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

След приложение на G-CSF при здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит. Изпитваните симптоми включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени възпалителни маркери (например C-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез компютърна томография (КТ) и обикновено отшумява след спирането на G-CSF (вж. също точка 4.8).

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с рак на гърдата и при пациенти с рак на белия дроб

След употреба на някои видове G-CSF (например пегфилграстим) в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на гърдата и при пациенти с рак на белия дроб са наблюдавани миелодиспластичен синдром (МДС) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ) (вж. точка 4.8). Пациентите с рак на гърдата и пациентите с рак на белия дроб трябва да се проследяват за признаци и симптоми на МДС/ОМЛ.

Други предупреждения

Безопасността и ефикасността на Ryzneuta за мобилизиране на кръвни прогениторни клетки при пациенти или при здрави донори не са адекватно оценявани.

Повишената хемопоетична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни позитивни находки при образни изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образно изследване на костите.

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа 50 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 20 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Каучук - латекс

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (латекс), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради потенциалната чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към цитотоксична химиотерапия ефбемаленограстим алфа трябва да се прилага най-малко 24 часа след приложението на цитотоксична химиотерапия и най-малко 14 дни преди следващата доза химиотерапия. Установено е, че при съпътстваща употреба на Ruzneuta с химиотерапия (т.е. прилагане в един и същ ден) се засилва миелосупресията.

Възможните взаимодействия с други хемопоеични растежни фактори и цитокини не са конкретно изследвани в клинични изпитвания.

Потенциалът за взаимодействие с литий, който също спомага за освобождаването на неутрофили, не е изследван конкретно. Не съществуват данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

Безопасността и ефикасността на Ruzneuta не са оценявани при пациенти, получаващи химиотерапия, свързана със забавена миелосупресия, например нитрозурейни продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ефбемаленограстим алфа при бременни жени. Въпреки че проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), Ruzneuta не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Няма достатъчна информация за екскрецията на ефбемаленограстим алфа в кърмата; не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Ruzneuta, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефбемаленограстим алфа не повлиява репродуктивните способности или фертилитета при мъжки или женски плъхове при кумулативни седмични дози, приблизително 2,2 пъти по-

високи от препоръчителната доза при хора (въз основа на телесната повърхност) (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ryzneuta не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция е костна болка (много чести $\geq 1/10$). Болка в гърба, артралгия и болка в крайниците се съобщават често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). Мускулно-скелетната болка като цяло е с лека до умерена тежест, преходна и при повечето пациенти може да се контролира със стандартни аналгетици.

Сериозен ангиоедем се появява при последващо лечение с ефбемаленограстим алфа (нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

Спленомегалията, в повечето случаи безсимптомна, е нечеста. След приложение на G-CSF се съобщава за руптура на слезката, включително с летален изход (вж. точка 4.4).

При лечението с ефбемаленограстим алфа са възникнали нечести белодробни нежелани реакции като белодробен оток. След приложение на G-CSF са съобщавани и други белодробни нежелани реакции, включително интерстициална пневмония, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза. След приложение на G-CSF са съобщавани случаи на дихателна недостатъчност или ARDS, които е възможно да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Възникването на отделни случаи на сърповидно-клетъчни кризи се свързва с употребата на G-CSF при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидно-клетъчна болест (вж. точка 4.4).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава при пациенти с онкологично заболяване, подложени на химиотерапия след приложение на G-CSF; вижте точка 4.4 и точка „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността на ефбемаленограстим алфа е оценена въз основа на резултатите от клинични изпитвания. Нежеланите реакции са разпределени в групи в съответствие със системно-органния клас (SOC) според MedDRA и в групи по честота с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции		
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
Инфекции и инфестации			Херпесна инфекция ²
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения, тромбоцитопения, анемия, спленомегалия
Нарушения на метаболизма и храненето			Хипергликемия, намален апетит
Нарушения на нервната система		Главоболие ¹	Замаяност, нарушение на вкуса ² , мускулна спастичност, периферна невропатия ² , сомнолентност
Нарушения на очите			Повишена лакримация
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго ¹	
Сърдечни нарушения			Тахикардия, палпитации
Съдови нарушения			Васкулит, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Белодробен оток, епистаксис, орофарингеална болка, кашлица, диспнея, сухота в носа
Стомашно-чревни нарушения		Гадене ¹ , диария ¹ , повръщане ¹	Стоматит, сухота в устата, диспепсия, коремна болка, дисфагия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алоpecia, уртикария ¹ , алергичен дерматит, обрив, дерматит, еритема, токсичен кожен обрив, макуло-папулозен обрив, пруритус, екзема, суха кожа, нарушение на кожата, ангиоедем, студена пот, нощно изпотяване, онихалгия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Костна болка	Болка в гърба, артралгия, болка в крайниците	Миалгия, остеоартропатия, мускулно-скелетен дискомфорт, болка във врата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения ¹ , умора ¹ , пирексия ¹	Реакции на мястото на инжектиране ² , периферен оток, втрисане, жажда
Изследвания		Повишен брой на белите кръвни клетки ¹ , повишени стойности на аланин аминотрансфераза ¹ , повишени стойности на аспарат	Повишен брой на неутрофилите, повишени стойности на креатинин в кръвта, повишени стойности на гама-глутамилтрансферазата,

		аминотрансфераза ¹	наддаване на тегло
Категорията по честота е определена чрез статистическо изчисление въз основа на данните за 488 пациенти, получаващи Ryzneuta в четири клинични изпитвания. ¹ Вижте точката „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу. ² Включва множество термини за нежелани реакции.			

Описание на избрани нежелани реакции

При пациентите, получаващи химиотерапия, са наблюдавани често гадене, повръщане, диария, астения, умора, пирексия, вертиго и главоболие.

Съобщава се за един случай на сериозна уртикария след лечение с ефбемаленограстим алфа.

Повишен брой на белите кръвни клетки се съобщава често след лечение с ефбемаленограстим алфа. След приложение на G-CSF се съобщава за левкоцитоза (брой на белите кръвни клетки) $> 100 \times 10^9/l$ (вж. точка 4.4).

Повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) са наблюдавани често при пациентите, получавали ефбемаленограстим алфа след цитотоксична химиотерапия. Тези повишения са преходни и стойностите се възстановяват до изходното ниво.

Някои от нежеланите реакции все още не са наблюдавани в клинични проучвания на ефбемаленограстим алфа, но обикновено се приема, че се дължат на G-CSF и на производните му:

След употреба на някои видове G-CSF в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на гърдата и при пациенти с рак на белия дроб в епидемиологично проучване се наблюдава повишен риск от МДС/ОМЛ (вж. точка 4.4).

След приложение на G-CSF се съобщава за реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.4).

След приложение на G-CSF се съобщава за случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост, който се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Синдромът на нарушена капилярна пропускливост обикновено възниква при пациенти със злокачествено заболяване в напреднал стадий, сепсис, на лечение с множество химиотерапевтични лекарствени продукти или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

След приложение на G-CSF е възможно да възникне аортит (вж. точка 4.4).

След приложение на G-CSF е възможно да възникнат синдром на Stevens-Johnson и синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) (вж. точка 4.4).

След приложение на G-CSF е възможно да възникне гломерулонефрит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Един участник, на когото са приложени 40 mg ефбемаленограстим алфа по време на химиотерапевтичен цикъл (инжекции по 20 mg в последователни дни), съобщава за нежелани реакции, сходни на възникналите при участници, получаващи по-ниски дози ефбемаленограстим алфа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимулатори, колонистимулиращи фактори; АТС код: L03AA18

Механизъм на действие

Човешкият гранулоцит-колонистимулиращ фактор (G-CSF) е гликопротеин, който регулира образуването и освобождаването на неутрофили от костния мозък.

Фармакодинамични ефекти

Ефбемаленограстим алфа е рекомбинантен фузионен протеин, съдържащ G-CSF – линкер, състоящ се от 16 аминокиселини, и Fc частта на човешки IgG2. В разтвор ефбемаленограстим алфа образува ковалентно свързани димери (връзките между молекулите на Fc са дисулфидни) и има имуноглобулин-подобна структура. Поради намаления бъбречен клирънс ефбемаленограстим алфа е формата на G-CSF, която се задържа дълго в организма. Ефбемаленограстим алфа и останалите G-CSF имат еднакъв механизъм на действие, като предизвикват значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа с незначително повишаване на броя на моноцитите и/или лимфоцитите.

При неутрофилите, образувани в отговор на G-CSF, се наблюдава нормална или подобрена функция, както показват резултатите от изследванията на хемотактичната и фагоцитната функция. Както и при другите хемопоетични растежни фактори, при G-CSF са установени стимулиращи свойства върху човешките ендотелни клетки *in vitro*. G-CSF може да спомогне за растежа на миелоидни клетки, в това число злокачествени клетки, *in vitro*, като сходни ефекти може да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Клинична ефикасност и безопасност

В рандомизирано, плацебо-контролирано, двойносляпо проучване при пациенти с рак на гърдата е оценен ефектът на ефбемаленограстим алфа върху продължителността на неутропенията и честотата на фебрилна неутропения след прилагане на химиотерапевтична схема, свързана с честота на фебрилна неутропения 30 – 40% (доцетаксел 75 mg/m² и доксорубицин 60 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла). Сто двадесет и двама пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат единична доза 20 mg ефбемаленограстим алфа или плацебо приблизително 24 часа (в ден 2) след химиотерапията по време на цикъл 1; всички участници са получили ефбемаленограстим алфа в цикли 2 – 4. Първичната крайна точка – средната продължителност на неутропения степен 4 по време на цикъл 1 – е с по-ниски стойности при пациентите, рандомизирани да получават ефбемаленограстим алфа, в сравнение със стойностите при получаващите плацебо (1,3 дни спрямо 3,9 дни, $p < 0,001$), като същата зависимост е установена и за честотата на фебрилна неутропения (5% спрямо 26%, $p < 0,001$). Честотата на използване на интравенозни антиинфекциозни средства в цикъл 1 също е по-ниска в групата на ефбемаленограстим алфа в сравнение с плацебо (4% спрямо 18%), което е в съответствие с намаляването на честотата на фебрилна неутропения.

В две допълнителни рандомизирани, контролирани с активно вещество, проучвания ефбемаленограстим алфа, приложен като доза 20 mg веднъж на цикъл, е сравнен с приложение на пегфилграстим веднъж на цикъл (n = 393) или с ежедневно приложение на филграстим (n = 239) за намаляване на продължителността на неутропенията и на честотата на фебрилна неутропения при пациенти с рак на гърдата, получаващи миелосупресивна химиотерапия. При сравнението с пегфилграстим пациентите с метастатичен или неметастатичен рак на гърдата са получавали схема с доцетаксел и циклофосфамид. В това проучване средната продължителност на неутропения степен 4 в цикъл 1 за групите на ефбемаленограстим алфа и пегфилграстим е 0,2 дни (разлика 0,0 дни, 95% CI: 0,1; 0,1). По време на цялото проучване честотата на фебрилната неутропения е 3,0% при пациентите, лекувани с ефбемаленограстим алфа, в сравнение с 0,5% при пациентите, лекувани с пегфилграстим (разлика 2,5%, 95% CI: 7,3%; 12,4%). При сравнението с филграстим (медиана 8 дневни дози) пациентите с неметастатичен рак на гърдата са получавали схема с епирубицин и циклофосфамид. В това проучване средната продължителност на неутропения степен 4 в цикъл 1 за групата на ефбемаленограстим алфа е 0,3 дни, а за групата на филграстим – 0,2 дни (медиана на разликата 0,0 дни, 95% CI: 0,0; 0,0). По време на цялото проучване честотата на фебрилна неутропения е 0,8% при пациентите, лекувани с ефбемаленограстим алфа, в сравнение с 1,7% при пациентите, лекувани с филграстим (разлика 0,8%, 95% CI: 4%; 2%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ruzneuta в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на неутропения, индуцирана от химиотерапия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно инжектиране на ефбемаленограстим алфа пиковата серумна концентрация на ефбемаленограстим алфа се достига 36 часа [мин. – макс.: 6 – 96 часа] след прилагането, като серумните концентрации на ефбемаленограстим алфа се поддържат през периода на неутропения след миелосупресивна химиотерапия.

Разпределение

Привидният обем на разпределение варира от 395 до 5679 ml/kg.

Биотрансформация

Очаква се ефбемаленограстим алфа да се метаболизира до малки пептиди по катаболитни пътища.

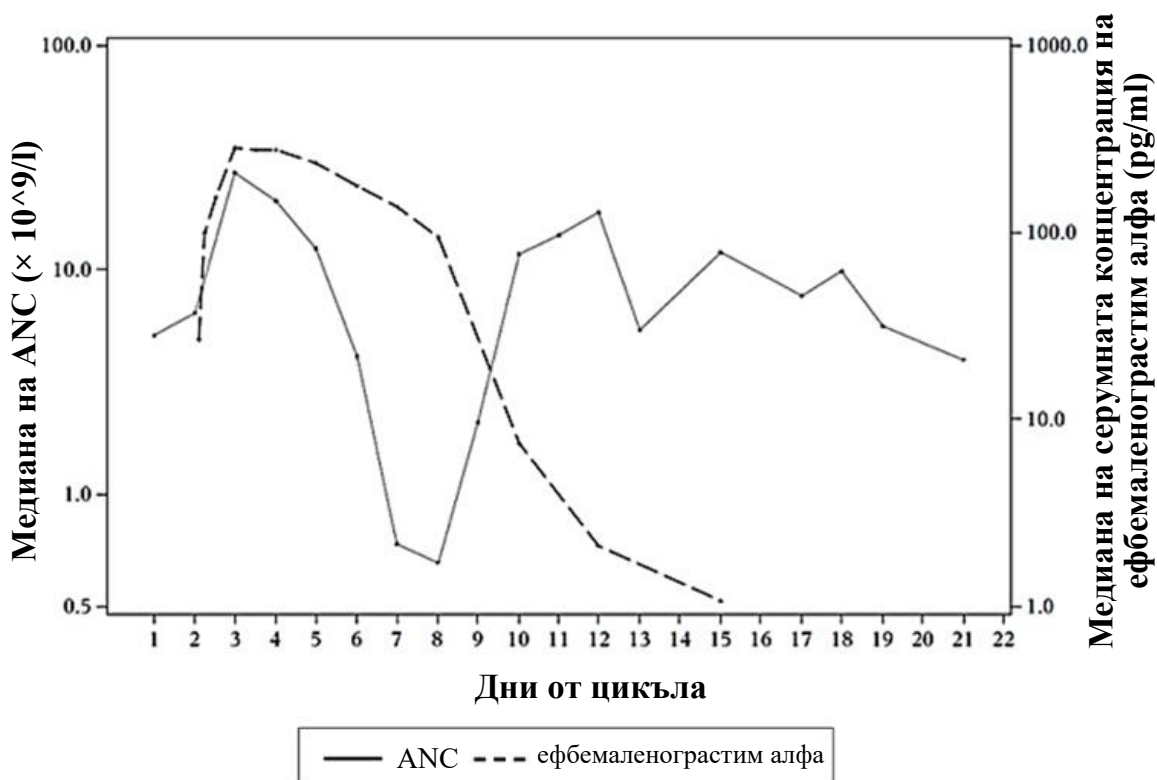
Елиминиране

Изглежда ефбемаленограстим алфа се елиминира основно чрез клирънс, медиран от неутрофили, който при по-високи дози се насища. В съответствие с механизма на саморегулация на клирънса серумната концентрация на ефбемаленограстим алфа намалява бързо в началото на неутрофилното възстановяване (вж. фигура 1). Времето на полуживот варира от 19 до 84 часа след подкожното инжектиране.

Линейност/нелинейност

При ефбемаленограстим алфа е демонстрирана нелинейна и зависеща от времето фармакокинетика в дозовия диапазон от 30 до 360 µg/kg.

Фигура 1. Профил на медианата на серумната концентрация на ефбемаленограстим алфа и на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) при пациенти, лекувани с химиотерапия, след инжектиране на единична доза 320 µg/kg



Поради механизма на клирънс, който е медиран от неутрофили, не се очаква фармакокинетиката на ефбемаленограстим алфа да бъде повлияна при бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Ограничени данни показват, че фармакокинетиката на ефбемаленограстим алфа при пациенти в старческа възраст (> 65 години) е сходна с тази при възрастни.

Педиатрична популация

Няма налични данни за фармакокинетиката на ефбемаленограстим алфа при деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционалните проучвания за токсичност при многократно приложение показват очакваните фармакологични ефекти, включително повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна хемопоеза и увеличаване на слезката.

Не се наблюдават нежелани събития в поколението на бременни плъхове или зайци, получавали ефбемаленограстим алфа подкожно в кумулативни дози, съответно приблизително 2,6 и 0,7 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора. В подобни проучвания на други продукти, съдържащи G-CSF, при зайци е установена ембрионална/фетална

токсичност (ембрионална загуба) при кумулативни дози, приблизително 4 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора, което не е наблюдавано, когато бременни зайци са с експозиция на препоръчителната доза при хора. В проучванията при плъхове е установено, че репродуктивните способности, фертилитетът, еструсният цикъл, дните между чифтосването и коитуса и интраутеринната преживяемост не се повлияват от ефбемаленограстим алфа, приложен подкожно. Значението на тези находки за хора не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Сорбитол (E420)
Полисорбат 20
Едетова киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Ryzneuta може да се излага на стайна температура (не по-висока от 30 °C) еднократно за период с максимална продължителност до 48 часа. Ryzneuta, оставен на стайна температура за повече от 48 часа, трябва да се изхвърли.

Да не се замразява. Случайното еднократно излагане, за период, по-малък от 24 часа, на температури, водещи до замръзване, не повлиява неблагоприятно стабилността на Ryzneuta.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с гумена запушалка, игла от неръждаема стомана и капачка на иглата.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (латекс) (вж. точка 4.4).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1 ml инжекционен разтвор.

Опаковката съдържа една предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба разтворът Ryzneuta трябва да се провери визуално за наличие на видими частици. Трябва да се инжектира само разтвор, който е бистър и безцветен.

Да не се разклаща. Прекаленото разклащане може да причини агрегация на ефбемаленограстим алфа, правейки го биологично неактивен.

Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура за около 30 минути, преди да поставите инжекцията.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1793/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 2024 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Catalent Germany Schorndorf GmbH.
Steinbeisstrasse 1-2,
D-73614 Schorndorf, Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КУТИЯТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ryzneuta 20 mg инжекционен разтвор
ефбемаленограстим алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg ефбемаленограстим алфа в 1 ml инжекционен разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 20, едетова киселина, вода за инъекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Само за подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се замразява или разклаща.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1793/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ryzneuta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР (ГНЕЗДО) ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ryzneuta 20 mg инжекционен разтвор
ефбемаленограстим алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ryzneuta 20 mg инжекция
ефбемаленограстим алфа
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Подкожна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ryzneuta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка ефбемаленограстим алфа (efbemalenograstim alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ryzneuta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ryzneuta
3. Как да използвате Ryzneuta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ryzneuta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ryzneuta и за какво се използва

Какво представлява Ryzneuta и за какво се използва

Ryzneuta съдържа активното вещество ефбемаленограстим алфа. Ефбемаленограстим алфа е протеин, който се произвежда в клетки, в лабораторни условия. Той принадлежи към група белтъци, наречени „цитокини“, и е много подобен на естествен белтък, наречен гранулоцит-колониестимулиращ фактор, който се синтезира в собствения Ви организъм и участва в производството на бели кръвни клетки в костния мозък. Белите кръвни клетки помагат на организма Ви да се бори с инфекциите, но химиотерапията може да доведе до намаляване на броя им в организма. Ако броят на белите кръвни клетки е твърде нисък, организмът Ви не е в състояние да се бори с бактериите и това може да увеличи риска от инфекции.

Ryzneuta се използва при възрастни пациенти, които получават лекарства за лечение на рак, известни като „химиотерапия“. Ryzneuta се дава за:

- намаляване на продължителността на „неутропенията“ (малък брой на белите кръвни клетки);
- намаляване на вероятността от поява на „фебрилна неутропения“ (малък брой на белите кръвни клетки с повишена температура).

Неутропенията и фебрилната неутропения може да бъдат причинени от употребата на лекарства, които унищожават бързо растящите клетки, като например химиотерапия.

Как действа Ryzneuta

Ryzneuta действа, като подпомага костния Ви мозък да произвежда повече бели кръвни клетки, които помагат на организма Ви да се бори с инфекциите.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ryzneuta

Не използвайте Ryzneuta

- ако сте алергични към ефбемаленограстим алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Не използвайте Ryzneuta, ако това се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ryzneuta.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да използвате Ryzneuta, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако:

- наскоро сте имали сериозна белодробна инфекция, течност в белите дробове, възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест) или необичайни резултати при рентгенова снимка на гръдния кош (белодробна инфилтрация);
- имате промени в кръвната картина (например повишен брой на белите кръвни клетки или анемия) или малък брой на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта Ви да се съсирва – Вашият лекар може да пожелае да Ви наблюдава по-внимателно;
- имате сърповидно-клетъчна анемия – Вашият лекар може да следи състоянието Ви по-внимателно;
- имате алергия към латекс – капачката на иглата на спринцовката може да предизвика тежки алергични реакции.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ryzneuta.

По време на лечението с Ryzneuta внимавайте за появата на следните признаци и симптоми:

- ниско кръвно налягане, като например слабост и световъртеж, затруднено дишане, подуване на лицето, зачервяване на кожата, кожен обрив и сърбеж по кожата – може да са признаци на алергична реакция;
- кашлица, повишена температура и затруднено дишане – може да са признаци за наличие на остър респираторен дистрес синдром;
- подуване или подпухване, по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на стомаха и усещане за пълен стомах, както и обща умора – може да са признаци за наличие на синдром на нарушена капилярна пропускливост (състояние, при което от малките кръвоносни съдове излиза течност);
- болка в горната лява част на корема или болка в най-горната част на рамото – може да са признаци на проблеми със слезката (спленомегалия, руптура на слезката);
- повишена температура, болка в стомаха, общо усещане на дискомфорт, болка в гърба – може да са признаци за възпаление на аортата.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някой от посочените по-горе признаци. Може да се нуждаете от спешно медицинско лечение.

Изследвания на кръв и урина

Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта и урината Ви, тъй като лекарства като Ryzneuta може да причинят увреждане на малките „филтри“ (гломерули) в бъбреците Ви.

Риск от рак на кръвта

Ако получите рак на кръвта, като например хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), остра миелоидна левкемия (ОМЛ) или миелодиспластичен синдром (МДС), или има вероятност да развиете рак на кръвта, не трябва да получавате Ryzneuta, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако лекарството спре да действа правилно

Ако това лекарство спре да действа както трябва, Вашият лекар ще потърси причините. Това може да означава, че в организма Ви са се образували антитела, които пречат на лекарството да действа правилно.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като все още не е известно дали е безопасно и ефективно в тази възрастова група.

Други лекарства и Ryzneuta

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Бременност

Не се препоръчва Ryzneuta да се използва по време на бременност. Възможно е да има риск за нероденото Ви все още бебе. Ако смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Контрацепция при жени

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективен метод за контрацепция (контрол на раждаемостта), докато използват Ryzneuta.

Кърмене

Не е известно дали Ryzneuta преминава в кърмата. Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. След това Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да спрете да използвате Ryzneuta, като вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Ryzneuta за майката.

Шофиране и работа с машини

Ryzneuta не повлиява или повлиява много малко върху способността за шофиране или работа с инструменти или машини.

Ryzneuta съдържа сорбитол (E420), натрий и латекс

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол на всяка доза от 20 mg.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 20 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (латекс), който може да причини алергични реакции.

3. Как да използвате Ryzneuta

Как се прилага Ryzneuta

Винаги прилагайте Ryzneuta точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, трябва да попитате Вашия лекар или фармацевт.

Това лекарство се прилага под формата на инжекция под кожата (подкожна инжекция).

Самостоятелно инжектиране на Ryzneuta

Вашият лекар може да реши, че ще е по-удобно за Вас да си инжектирате Ryzneuta сами.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покаже как да се инжектирате сами. Не се опитвайте да си поставите инжекцията сами, ако не сте обучени.

За допълнителни указания относно самостоятелното инжектиране на Ryzneuta, моля, прочетете раздела в края на тази листовка.

Не разклащайте Ryzneuta енергично, тъй като това може да повлияе на активността на разтвора.

Какво количество Ryzneuta и колко често се прилага

Препоръчителната доза е една инжекция от 20 mg, която се прилага в края на всеки химиотерапевтичен цикъл – най-малко 24 часа след последната доза химиотерапия за този цикъл.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Ryzneuta

Възможно е да наблюдавате сходни нежелани реакции, както когато сте използвали препоръчителната доза. Трябва да говорите с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте използвали повече от необходимата доза Ryzneuta.

Ако сте пропуснали да използвате Ryzneuta

Ако се инжектирате сами и сте забравили дозата си Ryzneuta, трябва да се свържете с Вашия лекар, за да обсъдите кога трябва да си инжектирате следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Уведомете Вашия лекар, ако имате посочените симптоми.

Най-сериозните нежелани реакции

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра и незабавно потърсете медицинска помощ, ако развиете някой от следните симптоми.

- Реакции като сериозни алергични реакции, включително анафилаксия и ангиоедем (обрив, слабост, спадане на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето).
- Болка в горната лява част на корема или болка в лявото рамо може да са симптоми на уголемяване и разкъсване на слезката, като последното може да доведе до смърт.
- Кашлица, трудно или болезнено дишане, тревожност и безпокойство може да са признаци на белодробни заболявания, като например белодробен оток, интерстициална пневмония, белодробни инфилтрати, белодробна фиброза, дихателна недостатъчност и остър респираторен дистрес синдром.
- Подуване или подпухване, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълен стомах, както и общо усещане на умора. Тези симптомите обикновено се развиват бързо. Това може да са симптоми за наличие на синдром на нарушена капилярна пропускливост, който причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото Ви и при който се налага да Ви бъде оказана спешна медицинска помощ.

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- костна болка

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка в гърба, ставите, крайниците;
- желание за повръщане (гадене);
- повръщане;
- диария;

- усещане за умора;
- усещане на слабост или общо неразположение;
- повишена температура;
- световъртеж;
- главоболие;
- промени в резултатите от изследванията на кръвта:
повишен брой на белите кръвни клетки
повишено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT)
повишено ниво на аспартат аминотрансфераза (AST).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- херпесна инфекция;
- загуба на апетит;
- замаяност;
- нарушение на вкуса;
- мускулен спазъм;
- усещане за изтръпване, мравучкане, парене (периферна невропатия);
- сънливост;
- сълзене на очите;
- много учестен пулс;
- горещи вълни;
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове на кожата);
- сухота в носа, кървене от носа;
- болка в устната кухина или в гърлото;
- кашлица;
- затруднено дишане;
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит);
- сухота в устата;
- проблеми с храносмилането (напр. киселини);
- болка в корема;
- проблеми с преглъщането;
- косопад (алопеция);
- кожни реакции като обрив, сърбеж, копривна треска, червени петна, мехури, папули (малки плътни образувания по кожата), екзема, сухота на кожата;
- студена пот;
- нощно изпотяване;
- болка в ноктите;
- болка в мускулите;
- болка във врата;
- реакции на мястото на инжектиране, включително зачервяване на мястото на инжектиране, болка, сърбеж;
- задържане на течности, което води до подуване на долната част на краката или ръцете (периферен оток);
- втрисане;
- жажда;
- наддаване на тегло;
- промени в резултатите от изследванията на кръвта:
повишен брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки)
понижен брой на неутрофилите
понижен брой на белите кръвни клетки
ниско ниво на хемоглобина (анемия)
понижен брой на тромбоцитите в кръвта
повишено ниво на кръвната захар
повишено ниво на креатинин (мярка за функцията на бъбреците)
повишено ниво на гама-глутамилтрансфераза (чернодробен ензим).

Нежелани реакции, които са наблюдавани при подобни лекарства, но все още не са наблюдавани при Ryzneuta

- заболявания на кръвта (миелодиспластичен синдром [МДС] или остра миелоидна левкемия [ОМЛ]);
- сърповидно-клетъчни кризи при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия;
- възпаление на аортата (големия кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към тялото);
- синдром на Стивънс-Джонсън, който може да се прояви като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата, по тялото, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, външните полови органи и очите, и може да се предшества от повишена температура и грипopodobни симптоми;
- синдром на Суит (остра фебрилна неутрофилна дерматоза), изразяващ се в тъмновиолетови, надигнати, болезнени лезии по крайниците, а понякога и по лицето и шията, придружени от повишена температура. Може да оказват влияние и други фактори;
- увреждане на малките „филтри“ в бъбреците Ви.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ryzneuta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на спринцовката след „Годен до:“. Срокът на годност се отнася до последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Може да извадите Ryzneuta от хладилника и да го съхранявате на стайна температура (не по-висока от 30 °C) в продължение на не повече от 2 дни. След като Ryzneuta бъде изваден от хладилника и достигне стайна температура (не по-висока от 30 °C), трябва да се използва в рамките на 2 дни или да се изхвърли.

Да не се замразява. Ryzneuta може да се използва, ако бъде случайно еднократно замразен за период, по-малък от 24 часа.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или че в него има частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ryzneuta

- Активното вещество е ефбемаленограстим алфа. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg ефбемаленограстим алфа в 1 ml разтвор.
- Другите съставки са натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 20, едетова киселина (EDTA) и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Ryzneuta съдържа сорбитол (E420), натрий и латекс“.

Как изглежда Ryzneuta и какво съдържа опаковката

Ryzneuta представлява бистър, безцветен инжекционен разтвор (инжекция) в стъклена предварително напълнена спринцовка (20 mg/1 ml) с прикрепена игла от неръждаема стомана и капачка на иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1-2,
D-73614 Schorndorf, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Deutschland

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

Österreich

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

RYZNEUTA – указания за употреба

Указания за употреба Ryzneuta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка ефбемаленограстим алфа Инжекция за подкожно приложение

Тази листовка съдържа информация за начина на инжектиране на Ryzneuta – моля, прочетете всички указания, преди да започнете да използвате Ryzneuta.

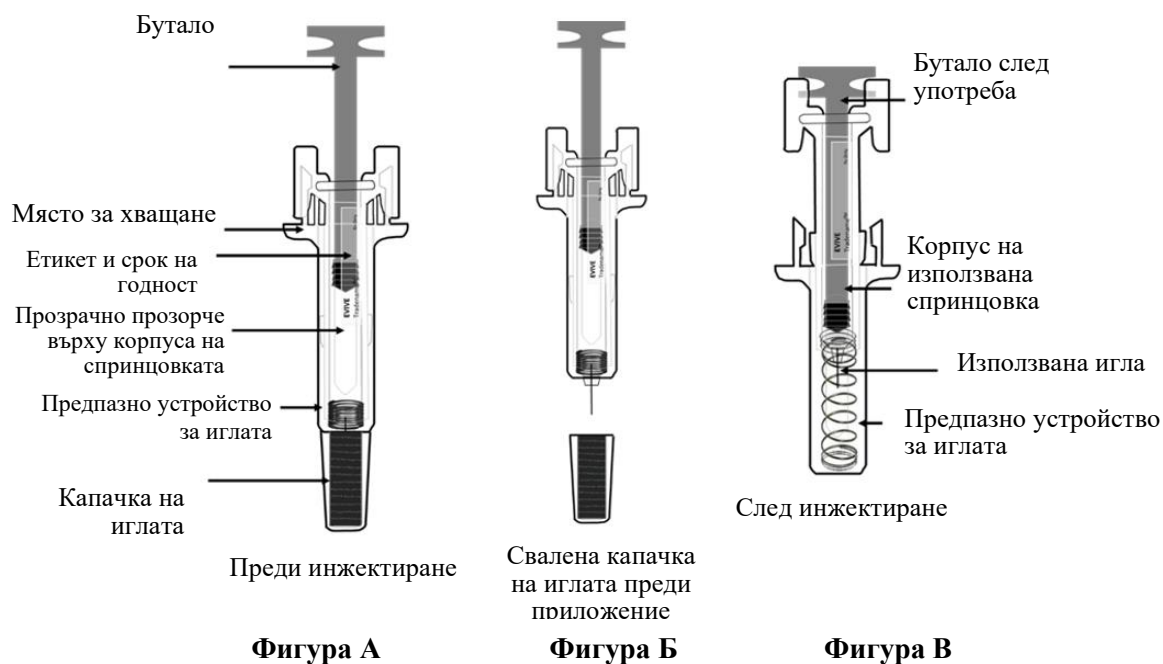
Важно е да не се опитвате сами да си поставите инжекцията, освен ако не сте преминали обучение от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако имате въпроси относно начина на инжектиране, моля, потърсете помощ от Вашия лекар, медицинска сестра, фармацевт.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка с Ryzneuta

Фигура А: Нова спринцовка с поставена капачка на иглата

Фигура Б: Нова спринцовка със свалена капачка на иглата

Фигура В: Спринцовка след употреба, на която се вижда как е активирано предпазното устройство



Важно: преди да започнете инжектирането

- Ryzneuta е предназначен само за подкожно инжектиране (инжектира се директно в мастния слой под кожата).
- Съхранявайте Ryzneuta на място, недостъпно за деца.
- Оставете спринцовката да достигне стайна температура за около 30 минути, преди да поставите инжекцията.
- Иглата е покрита със сива капачка, която трябва да се свали преди инжектирането (вж. **фигура Б**).
- Капачката на иглата съдържа сух естествен каучук (латекс). Не трябва да използвате Ryzneuta, ако сте алергични към латекс.
- Предварително напълнената спринцовка има предпазно устройство за иглата, което се активира, за да покрие иглата след поставянето на

инжекцията. Предпазното устройство за иглата ще спомогне да се предотвратят наранявания от убождане с иглата (вж. **фигура В**).

- Изхвърлете използваните спринцовки в устойчив на пробиване контейнер за остри предмети за еднократна употреба веднага след като приключите с поставянето на инжекцията. Вижте „Изхвърляне на Ryzneuta“ в края на указанията.

Внимание:

- × Не използвайте след изтичане на срока на годност, посочен върху етикета на предварително напълнената спринцовка.
- × Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.
- × Не използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.
- × Не сваляйте сивата капачка на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да поставите инжекцията.
- × Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако картонената опаковка е отворена или повредена.
- × Не хващайте буталото.
- × Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е изпускана върху твърда повърхност. Предварително напълнената спринцовка може да е счупена, дори и да не можете да видите счупването. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка.
- × Не плъзгайте прозрачното предпазно устройство върху иглата, преди да поставите инжекцията. Това ще „активира“ или блокира прозрачното предпазно устройство. Ако предпазителят е вече заключен, използвайте друга предварително напълнена спринцовка, която не е била активирана и е готова за употреба.

Консумативи, необходими за поставянето на инжекцията:

- Една предварително напълнена спринцовка с Ryzneuta
- Тампон, напоен със спирт
- Памучен или марлен тампон
- Лейкопласт
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети – вижте „Изхвърляне на Ryzneuta“ в края на тези указания.

Подготвяне на Ryzneuta за инжектиране

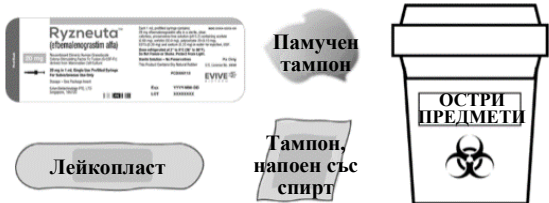
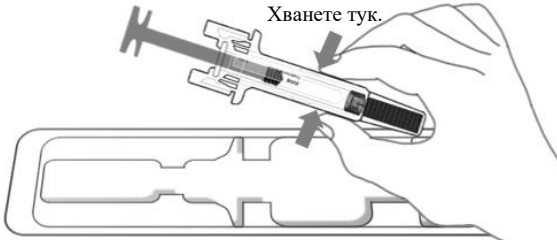
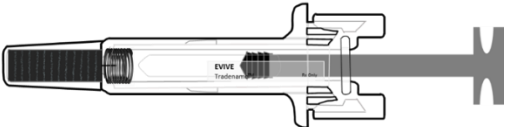
1

Извадете картонената опаковка с Ryzneuta от хладилника.

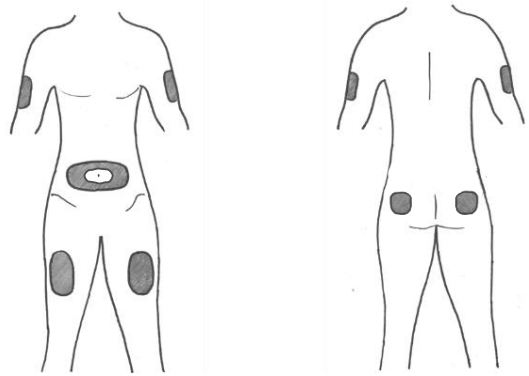
Извадете блистера със спринцовката от картонената опаковка и я поставете върху чиста, равна работна повърхност.

Оставете спринцовката да достигне стайна температура за около 30 минути, преди да поставите инжекцията.

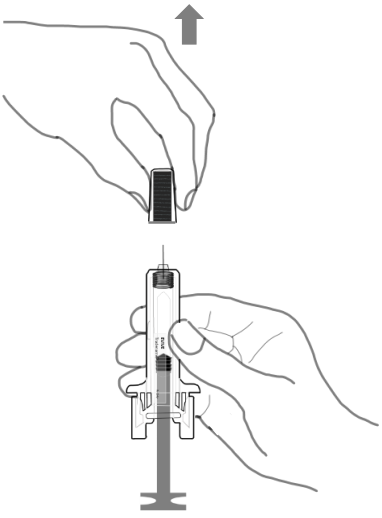
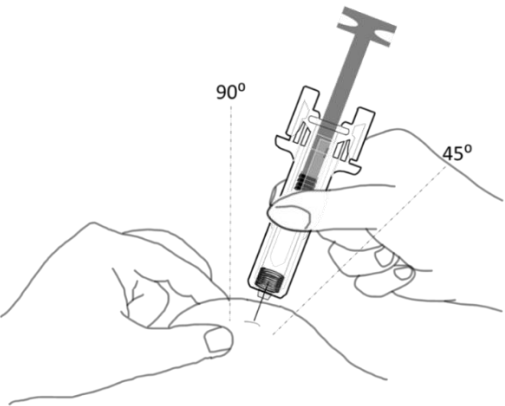
- × Не затопляйте спринцовката с помощта на източник на топлина и не я оставяйте на пряка слънчева светлина.

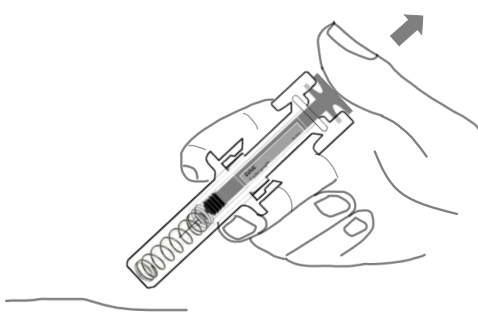
2	Съберете всички консумативи и ги поставете върху чиста, добре осветена работна повърхност: • Ryzneuta • Тампон, напоен със спирт • Памучен или марлен тампон • Лейкопласт • Контейнер за изхвърляне на остри предмети или еквивалентни контейнери, които отговарят на изискванията на местно ниво	
3	Отворете блистера на спринцовката, като отлепите горната част, която я покрива. Хванете прозрачното предпазно устройство за иглата, за да извадите предварително напълнената спринцовка от блистера, както е показано. От съображения за безопасност: × Не хващайте буталото. × Не хващайте сивата капачка на иглата. × Не разклащайте. × Не сваляйте капачката от спринцовката, докато не сте готови за инжектиране.	
4	Проверете лекарството и предварително напълнената спринцовка. Уверете се, че лекарството в предварително напълнената спринцовка е прозрачно, безцветно и без видими частици. × Не използвайте предварително напълнената спринцовка: • ако лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа частици; ако някоя част от спринцовката изглежда спукана или счупена; • ако е изпускана; • ако сивата капачка на иглата липсва или не е здраво прикрепена; • ако е изтекъл срокът на годност, отпечатан върху етикета. Във всички посочени по-горе случаи използвайте нова предварително напълнена спринцовка.	

Подготвяне на мястото на инжектиране

5	Изберете място на инжектиране според показаното на схемата вдясно (сивата зона). Може да използвате: • бедрото; • областта на стомаха, с изключение на зоната от 5 см около пъпа; • горната външна част на седалището (само ако някой друг Ви поставя инжекцията); • външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекцията). Ако искате да използвате същата област на инжектиране (например бедрото или ръката), уверете се, че това не е същото място на инжектиране, което сте използвали при предишно поставяне на инжекция. × Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. × Не поставяйте инжекцията в области с белези или стрии.	
6	Измийте старателно ръцете си със сапун и вода. Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата да изсъхне. × Не махайте с ръка или с предмет и не духайте върху почистената кожа. × Не докосвайте повторно тази област преди да поставите инжекцията.	

Инжектиране на Ryzneuta

7	Хванете предварително напълнената спринцовка за предпазното устройство за иглата. Внимателно издърпайте сивата капачка на иглата право нагоре и навън от корпуса. През цялото време внимавайте ръцете Ви да не докоснат иглата. × Не извивайте и не огъвайте сивата капачка на иглата. × Не хващайте предварително напълнената спринцовка за буталото. × Не поставяйте сивата капачка на иглата обратно върху предварително напълнената спринцовка. Изхвърлете сивата капачка на иглата в обикновено кошче за отпадъци или в контейнер за изхвърляне на остри предмети.	
8	Захванете кожата на мястото на инжектиране, за да се създаде устойчива повърхност. • Дръжте захванатата кожна гънка. Вкарайте иглата в кожата под ъгъл от 45 до 90 градуса. Важно: Дръжте кожната гънка захваната по време на инжектирането, за да избегнете инжектиране в мускул, и не докосвайте мястото на инжектиране.	
9	Натискайте синьото бутало бавно и постоянно, докато достигне края на корпуса. • Буталото трябва да се натисне докрай, за да се инжектира пълната доза.	

10	След като инжектирате цялата доза, продължете да натискате, за да се активира предпазното устройство. Бавно махнете палеца от буталото, докато предпазното устройство се активира напълно. • Иглата автоматично ще се изтегли от кожата и ще влезе в корпуса. • Предпазителят ще се заключи на мястото си и ще обезопаси иглата. × Не се опитвайте да натискате буталото, за да се извади иглата.	
11	След като се извади иглата, проверете корпуса на спринцовката. • Ако изглежда, че все още има лекарство в корпуса на спринцовката, това означава, че не е приложена пълната доза. Огледайте мястото на инжектиране. • Ако има кръв, притиснете памучен или марлен тампон към мястото на инжектиране. • Ако е необходимо, поставете лейкопласт. × Не разтривайте мястото. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция. Ако имате някакви проблеми, моля, помолете Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.	
Изхвърляне на Ryzneuta		
12	След употреба поставете използваната предварително напълнена спринцовка в контейнер за изхвърляне на остри предмети. Съхранявайте използваните спринцовки на място, недостъпно за деца. × Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.	
13	Използваната спринцовка трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.	