

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o jeho bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ryzneuta 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mg efbemalenograstimu alfa* v 1 ml injekčního roztoku. Koncentrace je 20 mg/ml.

*Rekombinantní lidský Fc fúzní protein faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, získaný ze savčí buněčné kultury.

Účinnost tohoto léčivého přípravku se nemá porovnávat s účinností jiného proteinu (pegylovaného nebo nepegylovaného) stejné terapeutické skupiny. Více informací viz bod 5.1.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg sorbitolu (E 420)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ryzneuta je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukemie a myelodysplastického syndromu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Ryzneuta má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi v onkologii a/nebo hematologii.

Dávkování

Na jeden cyklus chemoterapie se doporučuje jedna dávka 20 mg (jedna předplněná injekční stříkačka) přípravku Ryzneuta, podaná nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik.

Speciální populace

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin, není doporučena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ryzneuta u dětí nebyly dosud stanoveny a nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ryzneuta je určen k subkutánnímu podání. Dodává se v předplněné injekční stříkačce pro manuální podání.

Injekce má být aplikována do stehna, břicha, hýždí nebo horní části paže.

Pokyny k zacházení s tímto léčivým přípravkem před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk v podmínkách *in vitro* a podobné účinky mohou být ve stejných podmínkách pozorovány i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost efbemalenograstimu alfa dosud nebyly hodnoceny u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukémií a u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Proto se u těchto pacientů nemá používat.

Bezpečnost a účinnost efbemalenograstimu alfa nebyly hodnoceny u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik. Tento léčivý přípravek se nemá používat ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené režimy dávkování.

Plicní nežádoucí příhody

Po podání G-CSF byly popsány plicní nežádoucí účinky, zejména případy intersticiální pneumonie. Pacienti, kteří v nedávné době před aplikací prodělali pneumonii nebo měli zjištěné plicní infiltráty, mohou být vystaveni vyššímu riziku (viz bod 4.8).

Výskyt známek plicního onemocnění, jako je kašel, horečka a dyspnoe spolu s radiologickými známkami plicních infiltrátů, zhoršením plicních funkcí a zvýšením počtu neutrofilů, může být předzvěstí syndromu akutní respirační tísně (ARDS). V těchto případech musí být léčba efbemalenograstimem alfa ukončena podle rozhodnutí lékaře a musí být zahájena odpovídající terapie (viz bod 4.8).

Glomerulonefritida

U pacientů, kteří dostávali G-CSF (např. filgrastim a pegfilgrastim), byla hlášena glomerulonefritida. Obecně se případy glomerulonefritidy po snížení dávky nebo po vysazení G-CSF upravily. Je doporučeno vyšetřovat moč.

Syndrom kapilárního úniku

Po podání G-CSF byl hlášen syndrom kapilárního úniku, který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu kapilárního úniku, musí být pečlivě sledováni a musí dostávat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání efbemalenograstimu alfa byly hlášeny obvykle bezpříznakové případy splenomegalie. Po podání G-CSF byly hlášeny případy ruptury sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). Velikost sleziny má být proto pečlivě sledována (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Na diagnózu ruptury sleziny je třeba myslet v případě, že si pacient stěžuje na bolesti v levém horním břišním kvadrantu nebo v oblasti horních partií ramene.

Trombocytopenie a anemie

Léčba samotným efbemalenograstimem alfa nezabrání trombocytopenii ani anemii, protože plnodávkovaná myelosupresivní chemoterapie je udržována v rámci předepsaného schématu. Doporučuje se pravidelné sledování počtu krevních destiček a hematokritu. Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání chemoterapeutik v monoterapii nebo v kombinaci, pokud je o nich známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Srpkovitá anemie

S podáváním G-CSF přenašečům srpkovité anemie nebo pacientům se srpkovitou anemií byly spojeny krize srpkovité anemie (viz bod 4.8). Lékař má proto přenašečům srpkovité anemie nebo pacientům se srpkovitou anemií předepisovat efbemalenograstim alfa s opatrností; musí pravidelně kontrolovat příslušný klinický nálezný a laboratorní parametry a věnovat pozornost případnému zvětšení sleziny a výskytu vazookluzivní krize, jež by mohly terapii tímto přípravkem doprovázet.

Leukocytóza

Počet leukocytů $100 \times 10^9/l$ a vyšší byl zaznamenán u pacientů léčených G-CSF. Žádné nežádoucí příhody přímo související s tímto stupněm leukocytózy nebyly hlášeny. Takové zvýšení počtu leukocytů je přechodného rázu, nastupuje typicky za 24 až 48 hodin po podání a je odrazem farmakodynamických účinků tohoto přípravku. V souladu s klinickými účinky tohoto přípravku a možným rizikem vzniku leukocytózy je třeba počet leukocytů během léčby kontrolovat v pravidelných intervalech. Pokud počet leukocytů překročí hodnotu $50 \times 10^9/l$ po dosažení očekávané nejnižší hodnoty, je třeba léčbu tímto přípravkem ihned přerušit.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených G-CSF byla hlášena hypersenzitivita, včetně závažných anafylaktických reakcí, která se vyskytla při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou je třeba léčbu efbemalenograstimem alfa trvale ukončit. Efbemalenograstim alfa nemá být podáván pacientům s hypersenzitivitou na efbemalenograstim alfa v anamnéze. Při použití efbemalenograstimu alfa u pacientů s anamnézou závažných alergických reakcí na jiné přípravky G-CSF je třeba postupovat opatrně, protože nelze vyloučit riziko zkřížené reakce. Za těchto okolností má být efbemalenograstim alfa podáván podle uvážení lékaře s odpovídajícím zhodnocením rizik a přínosů.

Při výskytu závažných alergických reakcí je třeba zahájit odpovídající léčbu s pečlivým sledováním pacienta po několik dní.

Stevensův-Johnsonův syndrom

V souvislosti s léčbou G-CSF byl vzácně hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), který může být život ohrožující nebo fatální. Pokud se u pacienta při používání efbemalenograstimu alfa vyvinul SJS, nesmí být léčba efbemalenograstimem alfa u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Imunogenita

Jako u všech bílkovinných léčivých přípravků může dojít k imunogenitě. Rychlost tvorby protilátek proti efbemalenograstimu alfa je obecně nízká. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, momentálně však nevykazují neutralizační aktivitu.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i pacientům s nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií (CT) a po vysazení G-CSF obvykle odezněla (viz také bod 4.8).

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukemie u pacientů s nádorovým onemocněním prsu a plic

Po použití některých G-CSF (např. pegfilgrastimu) v kombinaci s chemoterapií a/nebo radioterapií u pacientů s nádorovým onemocněním prsu a plic byl pozorován rozvoj myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukemie (AML) (viz bod 4.8). U pacientů s nádorovým onemocněním prsu a plic je třeba známky a příznaky MDS/AML monitorovat.

Další upozornění

Bezpečnost a účinnost přípravku Ryzneuta při mobilizaci krevních progenitorových buněk u pacientů nebo u zdravých dárců nebyly dostatečně zhodnoceny.

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně jako odpověď na léčbu růstovým faktorem byla spojena s přechodně pozitivními nálezy při vyšetřeních kostí zobrazovacími metodami. Tuto skutečnost je třeba brát při interpretaci těchto vyšetření v úvahu.

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 20mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pryž - latex

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (latex), která může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu potenciální senzitivity rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být efbemalenograstim alfa podán nejdříve 24 hodin po aplikaci cytotoxické chemoterapie a nejméně 14 dní před další dávkou chemoterapie. Bylo prokázáno, že současné podávání přípravku Ryzneuta s chemoterapií (tj. podávání ve stejný den) potencuje myelosupresi.

Možné interakce s ostatními hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly v klinických hodnoceních specificky testovány.

Potenciální interakce s lithiem, jež rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyly specificky hodnoceny. Neexistuje však žádný důkaz, že by tato interakce měla nepříznivé účinky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Ryzneuta nebyly hodnoceny u pacientů léčených chemoterapeutiky, jejichž podávání je doprovázeno pozdní myelosupresí, jako jsou například deriváty nitrosomočoviny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání efbemalenograstimu alfa těhotným ženám nejsou k dispozici. Přestože studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), přípravek Ryzneuta se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Informace o vylučování efbemalenograstimu alfa do lidského mateřského mléka nejsou dostatečné; riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Ryzneuta.

Fertilita

Efbemalenograstim alfa neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu potkaních samečů nebo samic při kumulativních týdenních dávkách přibližně 2,2krát vyšších, než je doporučená dávka u lidí (na základě plochy povrchu těla) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ryzneuta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (velmi časté $\geq 1/10$). Často byly hlášeny bolest zad, artralgie a bolest končetin ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Muskuloskeletální bolest byla obecně mírná až středně těžká, přechodná a u většiny pacientů byla zvládnutelná standardními analgetiky.

Při následné léčbě efbemalenograstimem alfa se vyskytl těžký angioedém (méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Splenomegalie, obvykle asymptomatická, je méně častá. Po podání G-CSF byly hlášeny případy ruptury sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4)

Méně často se při léčbě efbemalenograstimem alfa vyskytly plicní nežádoucí účinky, jako je plicní edém. Po podání G-CSF byly hlášeny další plicní nežádoucí účinky, včetně intersticiální pneumonie, plicních infiltrátů a plicní fibrózy. Po podání G-CSF byly hlášeny případy respiračního selhání nebo ARDS, které mohou být fatální (viz bod 4.4).

U přenašečů srpkovité anemie nebo pacientů se srpkovitou anemií byly hlášeny ojedinělé případy krizi srpkovité anemie (viz bod 4.4).

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující, byl hlášen po podání G-CSF u pacientů s nádorovým onemocněním podstupujících chemoterapii; viz bod 4.4 a část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost efbemalenograstimu alfa byla vyhodnocena na základě výsledků klinických studií. Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle tříd orgánových systémů MedDRA (System organ class, SOC) a podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků

MedDRA třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky		
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Infekce a infestace			Herpetická infekce ²
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, splenomegalie
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperglykemie, snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy ¹	Závrať, porucha chuti ² , svalová spasticita, periferní neuropatie ² , somnolence
Poruchy oka			Zvýšená lakrimace
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo ¹	
Srdeční poruchy			Tachykardie, palpitace
Cévní poruchy			Vaskulitida, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní otok, epistaxe, orofaryngeální bolest, kašel, dušnost, sucho v nose
Gastrointestinální poruchy		Nauzea ¹ , průjem ¹ , zvracení ¹	Stomatitida, sucho v ústech, dyspepsie, bolest břicha, dysfagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Alopecie, kopřivka ¹ , alergická dermatitida, vyrážka, dermatitida, erytém, toxická kožní erupce, makulopapulózní vyrážka, pruritus, ekzém, suchá kůže, porucha kůže, angioedém, studený pot, noční pocení, onychalgie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí	Bolest zad, artralgie, bolest končetin	Myalgie, osteoartróza, muskuloskeletální diskomfort, bolest krku
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie ¹ , únava ¹ , horečka ¹	Reakce v místě vpichu ² , periferní otoky, zimnice, žízeň
Vyšetření		Zvýšený počet leukocytů ¹ , vzestup hladiny alaninaminotransferázy ¹ , vzestup hladiny aspartátaminotransferázy ¹	Zvýšený počet neutrofilů, vzestup hladiny kreatininu v krvi, vzestup hladiny gamaglutamyltransferázy, nárůst tělesné hmotnosti
Kategorie frekvence výskytu byla odhadnuta na základě statistického výpočtu založeného na 488 pacientech, kteří dostávali přípravek Ryzneuta ve čtyřech klinických studiích. ¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže. ² Zahrnuje více termínů nežádoucích účinků.			

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů podstupujících chemoterapii byla často pozorována nauzea, zvracení, průjem, astenie, únava, horečka, vertigo a bolest hlavy.

Po léčbě efbemalenograstimem alfa byl jednou hlášen případ závažné kopřivky.

Po léčbě efbemalenograstimem alfa byl často hlášen zvýšený počet leukocytů. Po podání G-CSF byla hlášena leukocytóza (počet leukocytů $> 100 \times 10^9/l$) (viz bod 4.4).

Vzestup hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) byl často pozorován u pacientů po podání efbemalenograstimu alfa po cytotoxické chemoterapii. Tato zvýšení byla přechodná, s návratem k původním hodnotám.

Některé nežádoucí účinky nebyly dosud v klinických studiích efbemalenograstimu alfa pozorovány, ale obecně se uznává, že je lze připsat G-CSF a derivátům:

V epidemiologické studii u pacientů s nádorovým onemocněním prsu a plic bylo pozorováno zvýšené riziko MDS/AML po použití některých G-CSF v kombinaci s chemoterapií a/nebo radioterapií (viz bod 4.4).

Po podání G-CSF byly hlášeny hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4).

Po podání G-CSF byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku, který je charakterizován hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Obecně se syndrom kapilárního úniku vyskytl u pacientů s pokročilým stadiem zhoubného onemocnění, se sepsí a u pacientů užívajících vícesložkovou chemoterapii nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

Po podání G-CSF se může vyskytnout aortitida (viz bod 4.4).

Po podání G-CSF se může vyskytnout Stevensův-Johnsonův syndrom a Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) (viz bod 4.4).

Po podání G-CSF se může vyskytnout glomerulonefritida (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

U jednoho subjektu, kterému bylo během chemoterapeutického cyklu podáváno 40 mg efbemalenograstimu alfa (20mg injekce v po sobě jdoucích dnech), byly hlášeny nežádoucí příhody podobné těm, které se vyskytly u jedinců dostávajících nižší dávky efbemalenograstimu alfa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina; imunostimulancia, faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk, ATC kód: L03AA18

Mechanismus účinku

Lidský faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně.

Farmakodynamické účinky

Efbemalenograstim alfa je rekombinantní fúzní protein obsahující G-CSF, 16aminokyselinový linker a Fc část lidského IgG2. V roztoku tvoří efbemalenograstim alfa kovalentně vázané dimery (disulfidové vazby mezi Fc částmi) a má strukturu podobnou imunoglobulinu. Efbemalenograstim alfa je forma G-CSF s prodlouženou dobou účinku díky snížené renální clearanci. Efbemalenograstim alfa a ostatní G-CSF mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů.

Neutrofilů vytvořené jako odpověď na působení G-CSF mají normální nebo zlepšenou funkci, jak bylo demonstrováno během testů chemotaxe a fagocytózy. Stejně jako jiné hematopoetické růstové faktory má i G-CSF stimulační účinky na humánní endoteliální buňky *in vitro*. G-CSF může podporovat růst myeloidních buněk včetně maligních buněk v podmínkách *in vitro* a podobné účinky mohou být ve stejných podmínkách pozorovány i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Klinická účinnost a bezpečnost

V randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii u pacientek s karcinomem prsu byl hodnocen účinek efbemalenograstimu alfa na dobu trvání neutropenie a incidenci febrilní neutropenie po podání chemoterapeutického režimu s 30–40% rizikem vzniku febrilní neutropenie (docetaxel 75 mg/m² a doxorubicin 60 mg/m² každé 3 týdny celkem v trvání 4 cyklů). Sto dvacet dva pacientek bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k podání buď jednorázové dávky 20 mg efbemalenograstimu alfa, nebo placeba přibližně 24 hodin (2. den) po chemoterapii v 1. cyklu; všechny subjekty dostávaly efbemalenograstim alfa ve 2. až 4. cyklu. Primární cílový parametr, průměrná doba trvání neutropenie 4. stupně v 1. cyklu, byl nižší u pacientek randomizovaných k podávání efbemalenograstimu alfa ve srovnání s placebem (1,3 dne oproti 3,9 dne, $p < 0,001$), stejně jako incidence febrilní neutropenie (5 % oproti 26 %, $p < 0,001$). V souladu se snížením incidence febrilní neutropenie byla ve skupině s efbemalenograstimem alfa také nižší potřeba podávání intravenózních antiinfektiv v 1. cyklu ve srovnání s placebem (4 % oproti 18 %).

Dvě další randomizované, aktivně kontrolované studie porovnávaly efbemalenograstim alfa, podávaný v jedné 20mg dávce na jeden cyklus, s pegfilgrastimem podávaným v jedné dávce na cyklus ($n = 393$) nebo s každodenním podáváním filgrastimu ($n = 239$) z hlediska zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u pacientek s karcinomem prsu, které dostávají myelosupresivní chemoterapii. Při srovnání s pegfilgrastimem dostávaly pacientky s metastazujícím nebo nemetastazujícím karcinomem prsu režim docetaxelu a cyklofosfamidu. V této studii byla průměrná doba trvání neutropenie 4. stupně v 1. cyklu u skupin s efbemalenograstimem alfa i pegfilgrastimem 0,2 dne (rozdíl 0,0 dne, 95% CI -0,1; 0,1). V průběhu celé studie byla míra incidence febrilní neutropenie 3,0 % u pacientek léčených efbemalenograstimem alfa ve srovnání s 0,5 % u pacientek léčených pegfilgrastimem (rozdíl 2,5 %, 95% CI -7,3 %, 12,4 %). Při srovnání s filgrastimem (medián 8denních dávek) dostávaly pacientky s nemetastazujícím karcinomem prsu režim s epirubicinem a cyklofosfamidem. V této studii byla průměrná doba trvání neutropenie 4. stupně v 1. cyklu u skupiny s efbemalenograstimem alfa 0,3 dne a u skupiny s filgrastimem 0,2 dne (medián rozdíl 0,0 dne, 95% CI -0,0; 0,0). V průběhu celé studie byla míra incidence febrilní neutropenie 0,8 % u pacientek léčených efbemalenograstimem alfa ve srovnání s 1,7 % u pacientek léčených filgrastimem (rozdíl -0,8 %, 95% CI -4 %, 2 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ryzneuta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě chemoterapií indukované neutropenie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánní injekci efbemalenograstimu alfa je maximální koncentrace efbemalenograstimu alfa v séru dosaženo za 36 hodin [min.–max.: 6–96 hodin] po podání a sérové koncentrace efbemalenograstimu alfa jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem se pohybuje od 395 do 5 679 ml/kg.

Biotransformace

Očekává se, že efbemalenograstim alfa bude metabolizován na malé peptidy katabolickými procesy.

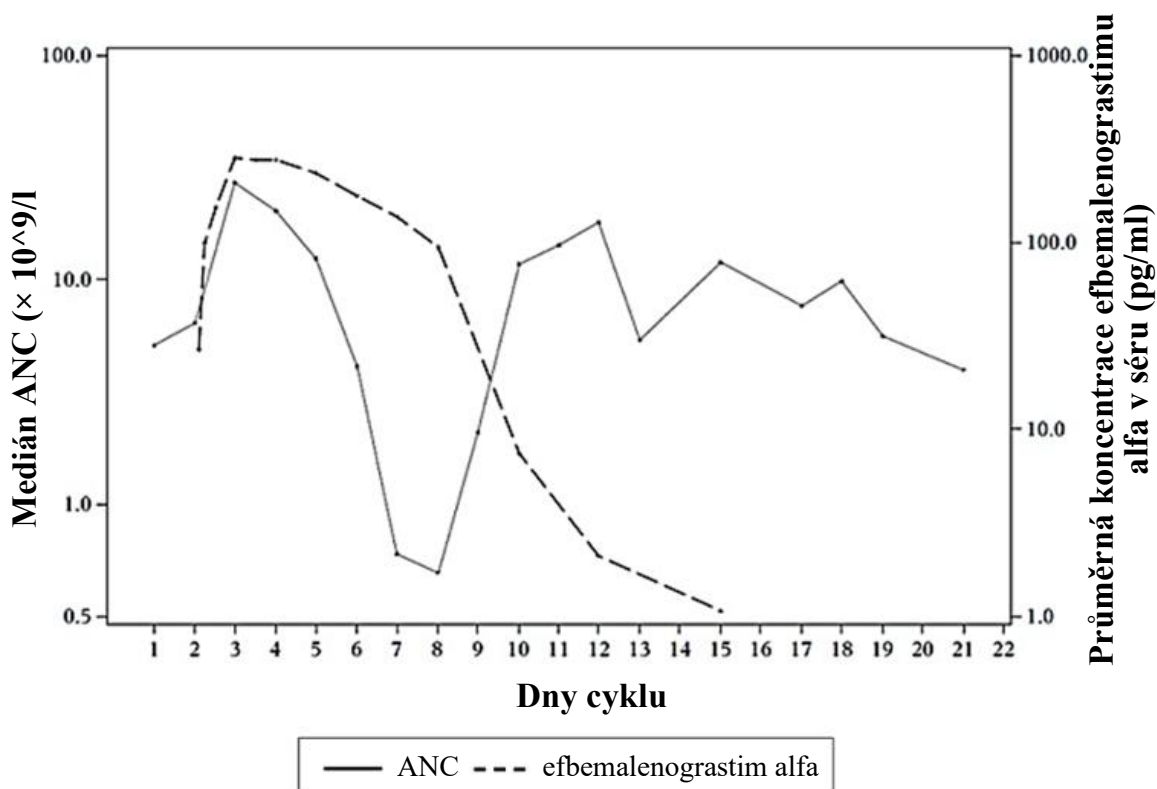
Eliminace

Zdá se, že efbemalenograstim alfa je převážně eliminován clearancí zprostředkovanou neutrofily, jež je při vyšších dávkách již saturována. Ve shodě s mechanismem samoregulační clearance sérové koncentrace efbemalenograstimu alfa rychle klesají v okamžiku obnovy neutrofilů (viz obrázek 1). Poločas se pohyboval od 19 do 84 hodin po subkutánní injekci.

Linearita/nelinearita

Efbemalenograstim alfa vykazoval nelinearitu a časově závislou farmakokinetiku v rozmezí dávek 30 až 360 $\mu\text{g/kg}$.

Obrázek 1. Profil mediánu sérové koncentrace efbemalenograstimu alfa a absolutního počtu neutrofilů (ANC) u pacientů léčených chemoterapií po jednorázové injekci 320 µg/kg



Vzhledem k mechanismu clearance zprostředkované neutrofily se neočekává, že by farmakokinetika efbemalenograstimu alfa byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Omezený soubor dat naznačuje, že farmakokinetika efbemalenograstimu alfa u starších pacientů (> 65 let) je obdobná jako u dospělých.

Pediatrická populace

Údaje o farmakokinetice efbemalenograstimu alfa u pediatrické populace nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání potvrdily očekávaný farmakologický účinek včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární hematopoézy a zvětšení sleziny.

U potomků březích potkanů a králíků, kterým byl efbemalenograstim alfa podáván subkutánně v kumulativních dávkách přibližně 2,6násobku, resp. 0,7násobku doporučené dávky pro člověka, nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody. Podobné studie jiných přípravků G-CSF u králíků zjistily embryo/fetální toxicitu (ztrátu embrya) při kumulativních dávkách přibližně čtyřnásobných, než je doporučená dávka pro člověka, která nebyla pozorována, když byly březí samice králíka vystaveny dávce doporučené pro člověka. Studie na potkanech naznačují, že subkutánně podaný efbemalenograstim alfa neovlivňuje reprodukční výkonnost, fertilitu, estrální cyklus, dny mezi pářením a pohlavním stykem ani intrauterinní přežití. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová
Sorbitol (E 420)
Polysorbát 20
Kyselina edetová
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Ryzneuta může být vystaven pokojové teplotě (do 30 °C) na maximálně jedno období ne delší než 48 hodin. Přípravek Ryzneuta ponechaný při pokojové teplotě po dobu delší než 48 hodin musí být zlikvidován.

Chraňte před mrazem. Náhodné vystavení teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 24 hodin neovlivní nepříznivě stabilitu přípravku Ryzneuta.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s pryžovým uzávěrem, injekční jehlou z nerezové oceli a krytem jehly.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (latex) (viz bod 4.4).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 ml injekčního roztoku.

Balení s jednou předplněnou injekční stříkačkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím roztok přípravku Ryzneuta vizuálně zkontrolujte, zda v něm nejsou viditelné částice. Podán může být pouze čirý a bezbarvý roztok

S injekční stříkačkou netřepejte. Nadměrné třepání může vést k agregaci efbemalenograstimu alfa a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Před podáním ponechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty po dobu přibližně 30 minut.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1793/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE / VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE / VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce / výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**ŠTÍTEK NA KRABÍČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ryzneuta 20 mg injekční roztok
efbemalenograstim alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mg efbemalenograstimu alfa v 1 ml injekčního roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, sorbitol (E 420), polysorbát 20, kyselina edetová, voda pro injekci. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Pouze k subkutánnímu podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem, s injekční stříkačkou netřepte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1793/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ryzneuta

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (VLOŽKA) PRO PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ryzneuta 20 mg injekční roztok
efbemalenograstim alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ STŘÍKAČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Ryzneuta, 20 mg injekce
efbemalenograstim alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Subkutánní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ryzneuta 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce efbemalenograstim alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o jeho bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ryzneuta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ryzneuta používat
3. Jak se přípravek Ryzneuta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ryzneuta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ryzneuta a k čemu se používá

Co je přípravek Ryzneuta a k čemu se používá

Ryzneuta obsahuje léčivou látku efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa je bílkovina, která se vyrábí v buňkách v laboratoři. Patří do skupiny bílkovin nazývaných „cytokiny“ a je velmi podobná přirozené bílkovině tvořené v těle, která se nazývá faktor stimulující kolonie granulocytů. Tento faktor se podílí na tvorbě bílých krvinek v kostní dřeni. Bílé krvinky pomáhají organismu bojovat s infekcí, ale chemoterapie může vést ke snížení jejich počtu v organismu. Pokud počet bílých krvinek poklesne na nízkou úroveň, organismus není schopen bojovat s bakteriemi, což může znamenat zvýšené riziko infekčního onemocnění.

Ryzneuta se používá u dospělých pacientů, kteří dostávají léky k léčbě rakoviny známé jako „chemoterapie“. Ryzneuta se používá:

- ke zkrácení doby trvání „neutropenie“ (nízkého počtu bílých krvinek),
- ke snížení pravděpodobnosti výskytu „febrilní neutropenie“ (nízký počet bílých krvinek s horečkou).

Neutropenie a febrilní neutropenie mohou být způsobeny užíváním léků, které ničí rychle rostoucí buňky, například chemoterapie.

Jak Ryzneuta působí

Ryzneuta působí tak, že pomáhá kostní dřeni vytvářet více bílých krvinek, které pomáhají organismu bojovat s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ryzneuta používat

Nepoužívejte přípravek Ryzneuta

- jestliže jste alergický(á) na efbemalenograstim alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás to týká, přípravek Ryzneuta nepoužívejte. V případě, že si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Ryzneuta používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ryzneuta se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste nedávno měl(a) závažnou infekci plic, vodu na plicích, zánět plic (intersticiální plicní onemocnění) nebo abnormální RTG snímky plic (plicní infiltraci)
- máte jakékoli změny v počtu krvinek (např. zvýšení počtu bílých krvinek nebo snížení počtu červených krvinek (anemie)) nebo snížení počtu krevních destiček, což snižuje srážlivost krve – lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat
- trpíte srpkovitou anemií – lékař může pečlivěji sledovat Váš zdravotní stav
- máte alergii na latex – kryt jehly na injekční stříkačce může způsobit závažné alergické reakce

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených bodů týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Ryzneuta používat.

Během léčby přípravkem Ryzneuta si dávejte pozor na následující známky a příznaky:

- nízký krevní tlak, např. slabost a závratě, dušnost, otok obličeje, zarudlá a zčervenálá kůže, vyrážky a svědící oblasti na kůži – může jít o známky alergické reakce
- kašel, horečka a dušnost – mohou být známky akutního syndromu dechové tísně (ARDS)
- otok nebo opuchnutí, méně časté močení, dušnost, nadmutí břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy – mohou to být příznaky syndromu kapilárního úniku (stav, kdy z malých cév uniká tekutina)
- bolesti v levé horní části břicha nebo v levém rameni – mohou to být známky související s poškozením sleziny (zvětšení sleziny, prasknutí sleziny)
- horečka, bolest břicha, celkový pocit nepohody, bolest zad – mohou to být příznaky zánětu aorty.

Pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek, ihned to sdělte svému lékaři. Je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči.

Kontroly krve a moči

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krev a moč – protože léky, jako je Ryzneuta, mohou poškodit drobné filtry (glomeruly) uvnitř ledvin.

Riziko zhoubného onemocnění krve

Pokud se u Vás vyvine nebo by se mohlo vyvinout zhoubné onemocnění krve, jako je chronická myeloidní leukemie, akutní myeloidní leukemie nebo myelodysplastický syndrom, můžete přípravek Ryzneuta používat pouze v případě, že o tom rozhodne lékař.

Pokud léčivý přípravek přestane správně působit

Pokud tento léčivý přípravek přestane působit tak, jak by měl, lékař bude zjišťovat příčiny. Může to znamenat, že se u Vás vytvořily protilátky, které brání správnému účinku léku.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let, protože dosud není známo, zda je jeho podávání v této věkové skupině bezpečné a účinné.

Další léčivé přípravky a Ryzneuta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Podávání přípravku Ryzneuta se v těhotenství nedoporučuje. Mohlo by dojít k ohrožení nenarozeného dítěte. Pokud si myslíte, že jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o radu dříve, než tento přípravek použijete.

Antikoncepce u žen

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během používání přípravku Ryzneuta používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Ryzneuta vylučuje do mateřského mléka. Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Lékař Vám poté pomůže rozhodnout se, zda přestat kojit, nebo zda přestat používat přípravek Ryzneuta, přičemž zváží prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost přípravku Ryzneuta pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Ryzneuta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Ryzneuta obsahuje sorbitol (E 420), sodík a latex

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu v jedné 20mg dávce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 20mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (latex), která může způsobovat alergické reakce.

3. Jak se přípravek Ryzneuta používá

Jak se přípravek Ryzneuta podává

Vždy používejte přípravek Ryzneuta přesně podle pokynů svého lékaře.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tento léčivý přípravek se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Jak si přípravek Ryzneuta podávat injekcí sám/sama

Lékař může rozhodnout, že pro Vás bude vhodnější, když si přípravek Ryzneuta budete podávat sám/sama. Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak si injekci podat. Nepokoušejte se podávat si injekci bez předchozího proškolení.

Další pokyny k injekčnímu podávání přípravku Ryzneuta naleznete na konci příbalové informace.

Přípravkem Ryzneuta silně netřepejte, mohlo by to ovlivnit jeho účinky.

Jaká dávka přípravku Ryzneuta se podává a jak často

Doporučená dávka je 20 mg v jedné injekci, která se podává na konci každého cyklu chemoterapie – nejdříve 24 hodin po aplikaci poslední dávky chemoterapie v daném cyklu.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Ryzneuta, než jste měl(a)

Můžete pozorovat podobné nežádoucí účinky jako při použití doporučené dávky. Jestliže jste použil(a) větší množství přípravku Ryzneuta, obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste si zapomněl(a) podat injekci přípravku Ryzneuta

Pokud si injekce podáváte sám/sama a zapomněl(a) jste si dávku podat, zeptejte se svého lékaře, kdy si máte podat další dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás tyto příznaky objeví.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků, sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

- Reakce, jako jsou závažné alergické reakce, včetně anafylaxe a angioedému (vyrážka, slabost, pokles krevního tlaku, dušnost, otok obličeje).
- Bolest v levé horní části břicha nebo bolest levého ramene mohou být příznaky zvětšené sleziny a její ruptury (prasknutí), která může mít smrtelné následky.
- Kašel, obtížné nebo bolestivé dýchání, úzkost a neklid mohou být příznaky plicních onemocnění, jako je plicní edém, intersticiální pneumonie, plicní infiltráty, plicní fibróza, respirační selhání a syndrom akutní respirační tísně.
- Otok nebo opuchnutí, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušností, nadmutím břicha a pocitem plnosti a celkovým pocitem únavy. K rozvoji těchto příznaků dochází obvykle velmi rychle. Mohlo by se jednat o příznaky syndromu kapilárního úniku, který způsobuje únik krve z malých cév do těla a vyžaduje naléhavou lékařskou pomoc.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- bolest kostí

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest v zádech, kloubech, končetinách
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- průjem
- pocit únavy
- pocit slabosti nebo celkové nevolnosti
- horečka
- vertigo (závrať)
- bolest hlavy
- změny v krevních testech:
 - vysoký počet bílých krvinek
 - vysoká hladina alaninaminotransferázy (ALT)
 - vysoká hladina aspartátaminotransferázy (AST)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- herpetická infekce
- ztráta chuti k jídlu
- závrať
- porucha chuti
- svalový spasmus (křeč svalu)
- pocit necitlivosti, brnění, pálení (periferní neuropatie)
- ospalost
- slzení očí
- velmi rychlý srdeční tep
- návaly horka
- vaskulitida (zánět krevních cév v kůži)
- sucho v nose, krvácení z nosu
- bolest v ústech nebo v krku
- kašel
- dušnost
- zánět sliznice ústní dutiny (stomatitida)

- sucho v ústech
- zažívací problémy (např. pálení žáhy)
- bolest břicha
- potíže s polykáním
- ztráta vlasů (alopecie)
- kožní reakce, jako je vyrážka, svědění, kopřivka, zarudnutí, puchýře, papuly, ekzém, suchá kůže
- studený pot
- noční pocení
- bolest nehtů
- bolest svalů
- bolest krku
- reakce v místě vpichu injekce včetně zarudnutí, bolesti, svědění
- zadržování tekutin způsobující otoky dolních končetin nebo rukou (periferní otoky)
- zimnice
- žízeň
- nárůst tělesné hmotnosti
- změny v krevních testech:
vysoký počet neutrofilů (typ bílých krvinek)
nízký počet neutrofilů
nízký počet bílých krvinek
nízká hladina hemoglobinu (anemie)
nízký počet krevních destiček
vysoká hladina cukru v krvi
vysoká hladina kreatininu (ukazatel funkce ledvin)
vysoká hladina gamaglutamyltransferázy (jaterní enzym)

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u podobných léků, ale zatím ne u přípravku Ryzneuta

- poruchy krve (myelodysplastický syndrom [MDS] nebo akutní myeloidní leukemie [AML])
- krize srpkovité anemie u pacientů se srpkovitou anémií
- zánět aorty (velká krevní céva, která rozvádí krev ze srdce do těla)
- Stevensův-Johnsonův syndrom, který se může projevit jako načervenalé ohraničené nebo kruhové skvrny často s centrálními puchýři na trupu, olupující se kůže a vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a v očích a mohou mu předcházet příznaky podobné chřipce a horečka.
- Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza), projevující se do modra zbarvenými vyvýšenými bolestivými lézemi na končetinách a někdy i na obličeji a krku, doprovázenými horečkou. Roli však mohou hrát i další faktory.
- poškození drobných filtrů uvnitř ledvin.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ryzneuta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Ryzneuta můžete vyjmout z chladničky a uchovávat ho při pokojové teplotě (do 30 °C) nejdéle po dobu 2 dnů. Jestliže byl přípravek Ryzneuta vyjmut z chladničky a dosáhl pokojové teploty (do 30 °C), musí být buďto použit do 2 dnů, nebo zlikvidován.

Chraňte před mrazem. Přípravek Ryzneuta je možné použít, pokud došlo k jeho náhodnému zmrznutí na jedno období kratší než 24 hodin.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený nebo pokud jsou v něm částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu.

Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Ryzneuta obsahuje

- Léčivou látkou je efbemalenograstim alfa. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mg efbemalenograstimu alfa v 1 ml injekčního roztoku.
- Dalšími látkami jsou trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, sorbitol (E 420), polysorbát 20, kyselina edetová (EDTA) a voda pro injekci. Viz bod 2. „Ryzneuta obsahuje sorbitol (E 420), sodík a latex.“

Jak přípravek Ryzneuta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ryzneuta je čirý, bezbarvý injekční roztok (injekce) v předplněné skleněné injekční stříkačce (20 mg/1 ml) s připojenou injekční jehlou z nerezové oceli a krytem jehly.

Jedno balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Deutschland

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
D-01309 Dresden
Telefon: +49 351 3363-3
Telefax: +49 351 3363-440
E-Mail: info@apogepha.de

Österreich

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

RYZNEUTA – návod k použití

Návod k použití Ryzneuta 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce efbemalenograstim alfa injekce k subkutánnímu podání

Tento návod k použití obsahuje informace o tom, jak se přípravek Ryzneuta aplikuje – přečtěte si prosím celý návod dříve, než začnete přípravek Ryzneuta používat.

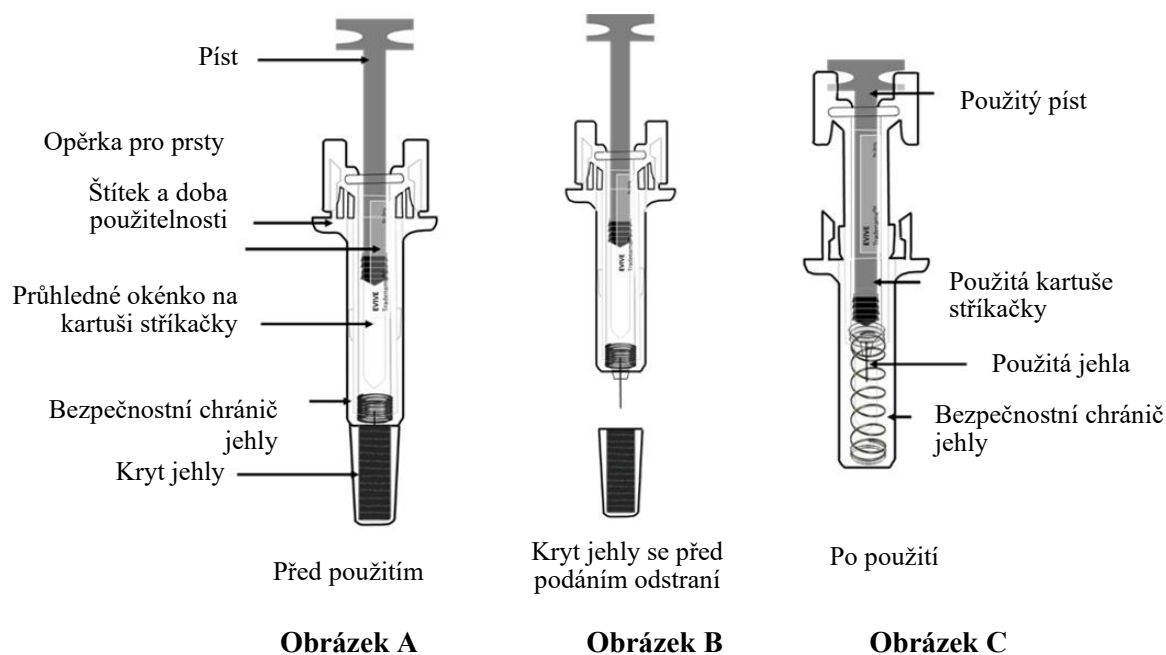
Je důležité, abyste se nepokoušel(a) podat si injekci sám/sama, pokud jste nebyl(a) proškolen(a) lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem. Pokud máte otázky ohledně způsobu podávání injekce, požádejte o pomoc svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Jak vypadá předplněná injekční stříkačka s přípravkem Ryzneuta

Obrázek A: Nová injekční stříkačka s nasazeným krytem jehly

Obrázek B: Nová injekční stříkačka se sejmutým krytem jehly

Obrázek C: Použitá injekční stříkačka s aktivovaným bezpečnostním chráničem



Důležité: před podáním injekce

- Přípravek Ryzneuta je určen pouze k subkutánnímu injekčnímu podání (injekce přímo do tukové vrstvy pod kůží).
- Uchovávejte přípravek Ryzneuta mimo dohled a dosah dětí.
- Před podáním ponechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty přibližně po dobu 30 minut.
- Jehla má šedý kryt, který je třeba před podáním injekce sejmout (viz **obrázek B**).
- Kryt jehly obsahuje suchou přírodní pryž (latex). Přípravek Ryzneuta nesmíte používat, pokud jste alergický(á) na latex.
- Předplněná injekční stříkačka má bezpečnostní chránič jehly, který se aktivuje a zakryje jehlu po podání injekce. Bezpečnostní chránič jehly pomáhá předcházet poraněním injekčními jehlami (viz **obrázek C**).

- Jakmile injekci podáte, vyhoďte použité injekční stříkačky do jednorázové nádoby na likvidaci ostrých předmětů odolné proti propíchnutí. Viz „Likvidace přípravku Ryzneuta“ na konci návodu.

Upozornění:

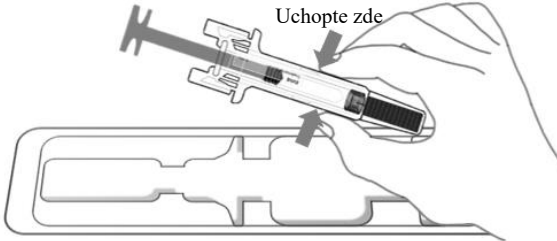
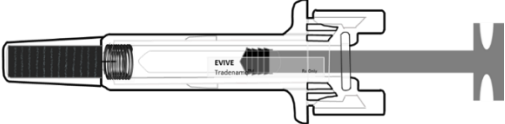
- × Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku předplněné injekční stříkačky.
- × Předplněnou injekční stříkačkou netřepte.
- × Předplněnou injekční stříkačku znovu nepoužívejte.
- × Neodstraňujte šedý kryt injekční jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nebudete připraveni k aplikaci injekce.
- × Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud je krabička otevřená nebo poškozená.
- × Nedotýkejte se pístu.
- × Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud byla upuštěna na tvrdý povrch. Předplněná injekční stříkačka může být poškozená, i když poškození není vidět. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku.
- × Před podáním injekce neposouvejte průhledný bezpečnostní chránič přes injekční jehlu. Tím se průhledný bezpečnostní chránič „aktivuje“ neboli uzamkne. Pokud je zařízení již uzamčeno, použijte jinou předplněnou injekční stříkačku, která nebyla aktivována a je připravena k použití.

Vybavení potřebné k podání injekce:

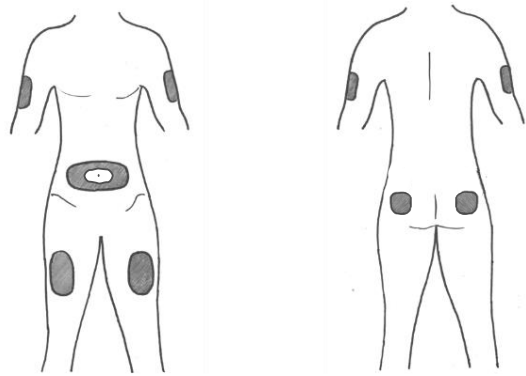
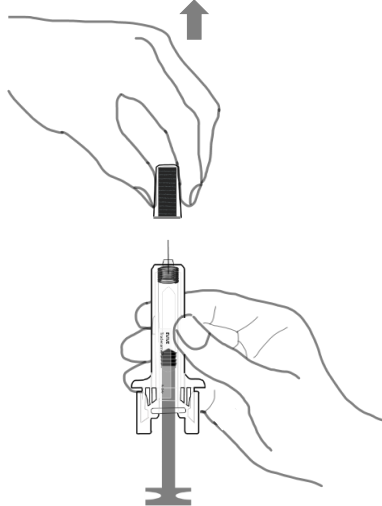
- Jedna předplněná injekční stříkačka s přípravkem Ryzneuta
- Alkoholový tampón
- Vatový tampón nebo gázový polštářek
- Náplast
- Nádoba na likvidaci ostrých předmětů – viz „Likvidace přípravku Ryzneuta“ na konci tohoto návodu.

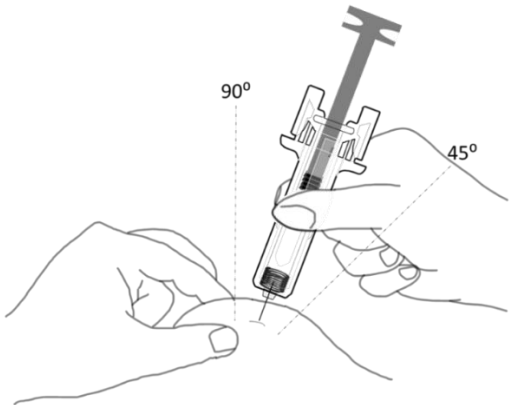
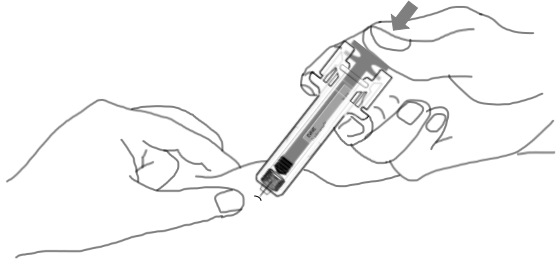
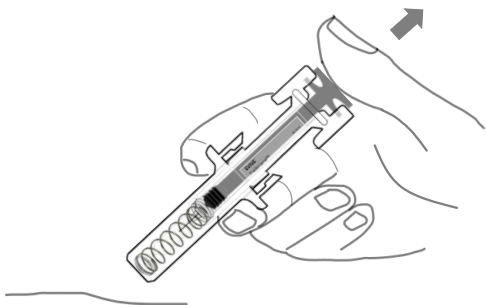
Příprava přípravku Ryzneuta k injekci

1	Vyjměte krabičku s přípravkem Ryzneuta z chladničky. Vyjměte vložku s injekční stříkačkou z krabičky a položte ji na čistou rovnou pracovní plochu. Před podáním ponechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty přibližně po dobu 30 minut. × Injekční stříkačku nezahřívejte pomocí zdroje tepla ani ji nenechávejte na přímém slunečním světle.
2	Připravte si vše, co budete potřebovat, a položte předměty na čistý povrch, který je dobře osvětlený: • Přípravek Ryzneuta • Alkoholový tampón • Vatový tampón nebo gázový polštářek • Náplast • Nádoba na likvidaci ostrých předmětů nebo ekvivalentní nádoba, která splňuje místní požadavky 

3	Otevřete vložku s injekční stříkačkou odklopením krytu vložky. Uchopte průhledný bezpečnostní chránič jehly a vyjměte předplněnou injekční stříkačku z vložky podle obrázku. Z bezpečnostních důvodů: × Nedotýkejte se pístu. × Nedotýkejte se šedého krytu jehly. × S injekční stříkačkou netřepejte. × Neodstraňujte ze stříkačky kryt jehly, dokud nejste připraven(a) podat injekci.	
4	Zkontrolujte lék a předplněnou injekční stříkačku. Ujistěte se, že lék v předplněné injekční stříkačce je čirý, bezbarvý a že neobsahuje žádné částice. × Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte: • pokud je přípravek zakalený, změnil barvu nebo obsahuje částice. pokud se některá část zdá být prasklá nebo zlomená. • pokud spadla. • pokud chybí šedý kryt jehly nebo není bezpečně usazen. • pokud uplynula doba použitelnosti uvedená na štítku. Ve všech výše uvedených případech použijte novou předplněnou injekční stříkačku.	

Příprava místa vpichu injekce

5	Zvolte místo vpichu injekce, jak je znázorněno na obrázku vpravo (šedá oblast). Můžete použít: • Stehno. • Oblast břicha, kromě 5cm oblasti kolem pupku. • Horní vnější část hýždí (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný). • Vnější část paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný). Pokud chcete použít stejnou oblast vpichu injekce (např. stehno nebo paži), ujistěte se, že se nejedná o stejné místo vpichu, které jste použili k předchozí injekci. × Nepodávejte injekci do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo tvrdá. × Nepodávejte injekci do míst s jizvami nebo striemi.	
6	Důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou. Otřete místo vpichu injekce alkoholovým tampónem. Nechte kůži oschnout. × Nefoukejte na čistou kůži ani ji neovívejte. × Nedotýkejte se daného místa před aplikací injekce.	
Aplikace injekce přípravku Ryzneuta		
7	Předplněnou injekční stříkačku držte za bezpečnostní chránič stříkačky. Opatrně sejměte šedý kryt jehly rovným tahem směrem od těla. Po celou dobu mějte ruce mimo dosah jehly. × Šedý kryt jehly neotáčejte ani ho neohýbejte. × Předplněnou injekční stříkačku nedržte za píst. × Nenasazujte šedý kryt jehly zpět na předplněnou injekční stříkačku. Šedý kryt jehly vyhoďte do běžného odpadu nebo do nádoby na likvidaci ostrých předmětů.	

	Zlikvidujte (vyhod'te) šedý kryt jehly do běžného odpadu nebo do nádoby na likvidaci ostrých předmětů.	
8	Stiskněte kůži v místě pro podání injekce, aby se vytvořil pevný povrch. • Udržujte stisk. Jehlu zaveďte do kůže pod úhlem 45 až 90 stupňů. Důležité: Při aplikaci injekce je třeba držet kůži stisknutou, aby se zabránilo intramuskulární injekci. Nedotýkejte se místa vpichu injekce.	
9	Pomalou a bez přestání tlačte modrý píst, dokud nedosáhne dna. • Pro vstříknutí celé dávky musí být píst zcela zatlačen.	
10	Po vstříknutí celé dávky pokračujte v tlaku na píst, aby se aktivoval bezpečnostní chránič. Pomalou uvolňujte palec z pístu, dokud se bezpečnostní chránič zcela neaktivuje. • Jehla se automaticky stáhne z kůže do kartuše. • Zařízení se uzamkne a jehlu zakryje. × Nepokoušejte se tlačít na píst, aby se jehla odkryla.	

11	Po vyjmutí jehly zkontrolujte kartuši předplněné injekční stříkačky. • Pokud to vypadá, že se lék v kartuši předplněné injekční stříkačky stále nachází, znamená to, že nebyla podána plná dávka. Zkontrolujte místo vpichu injekce. • Pokud se objeví krev, přiložte na místo vpichu vatový tampón nebo gázový polštářek. • Pokud je třeba, přelepte náplastí. × Místo vpichu netřete. Každou injekční stříkačku použijte jen pro jedno podání přípravku. V případě jakýchkoliv potíží požádejte o radu nebo pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.
Likvidace přípravku Ryzneuta	
12	Použitou předplněnou injekční stříkačku vložte ihned po použití do nádoby na likvidaci ostrých předmětů. Uchovávejte použité injekční stříkačky mimo dohled a dosah dětí. × Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu.
13	Použitá injekční stříkačka musí být zlikvidována v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.