

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ryzneuta 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt sprøjte indeholder 20 mg efbemalenograstim alfa* i 1 ml opløsning til injektion. Koncentrationen er 20 mg/ml.

*Rekombinant human granulocyt-kolonistimulerende faktor Fc-fusionsprotein udvundet fra en mammal cellekultur.

Styrken af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med styrken af et andet protein (pegylet eller ikke-pegylet) i samme terapeutiske klasse. For yderligere information, se pkt. 5.1.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt sprøjte indeholder 50 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutisk indikation

Ryzneuta indiceres til at reducere varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni hos voksne patienter, der behandles med cytotoxisk kemoterapi for ondartethed (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Ryzneuta bør indledes og overvåges af læger med erfaring i onkologi og/eller hæmatologi.

Dosering

En dosis på 20 mg (en enkelt fyldt sprøjte) af Ryzneuta anbefales til hver kemoterapicyklus, givet mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisændring hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet.

Pædiatrisk population

Ryzneutas sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ryzneuta er til subkutan brug. Det leveres i en fyldt sprøjte til manuel administration.

Indsprøjtningerne skal gives i låret, maven, balden eller overarmen.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Ondartet cellevækst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro*, og lignende effekter kan ses på nogle ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerheden og effekten af efbemalenograstim alfa er ikke blevet undersøgt hos patienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukæmi eller akut myeloid leukæmi. Derfor bør det ikke anvendes til sådanne patienter.

Sikkerheden og effekten af efbemalenograstim alfa er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får højdosis-kemoterapi. Dette lægemiddel bør ikke bruges til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi ud over etablerede doseringsregimer.

Bivirkninger i lungerne

Bivirkninger i lungerne, især interstitiel pneumoni, er blevet rapporteret efter administration af G-CSF. Patienter, der for nylig har haft lungeinfiltrater eller lungebetændelse kan have en højere risiko (se pkt. 4.8).

Lungesymptomer som hoste, feber og dyspnø i kombination med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværring af lungefunktionen sammen med et øget antal neutrofiler kan være indledende tegn på akut respiratorisk distress syndrom (ARDS). Under sådanne omstændigheder skal efbemalenograstim alfa seponeres efter lægens skøn, og passende behandling administreres (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis er blevet rapporteret hos patienter, der får G-CSF (f.eks. filgrastim og pegfilgrastim). Generelt forsvandt hændelser med glomerulonefritis efter dosisreduktion eller seponering af G-CSF. Urinanalyseovervågning anbefales.

Kapillærlækagesyndrom

Kapillærlækagesyndrom er blevet rapporteret efter administration af G-CSF og er karakteriseret ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillærlækagesyndrom, bør overvåges nøje og modtage symptomatisk standardbehandling, hvilket kan omfatte behov for intensiv pleje (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfælde af splenomegali efter administration af efbemalenograstim alfa er blevet indrapporteret. Der er indrapporteret tilfælde af miltruptur, visse af disse dødelige, efter administration af G-CSF (se pkt. 4.8). Derfor bør miltens størrelse overvåges nøje (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos patienter, der har smerter i venstre øvre del af maven eller i skulderspidsen.

Trombocytopeni og anæmi

Behandling med efbemalenograstim alfa alene udelukker ikke trombocytopeni og anæmi, idet fuld dosis myelosuppressiv kemoterapi opretholdes efter den foreskrevne tidsplan. Regelmæssig kontrol af blodpladetal og hæmatokrit anbefales. Der skal udvises særlig forsigtighed ved administration af kemoterapeutiske enkelt- eller kombinationsmidler, som er kendt for at forårsage alvorlig trombocytopeni.

Seglcelleanæmi

Seglcellekriser er blevet associeret med brugen af G-CSF hos patienter, der er anlægsebærere eller lider af seglcellesygdom (se pkt. 4.8). Læger bør derfor udvise forsigtighed, når de ordinerer efbemalenograstim alfa til patienter, der er anlægsebærere eller lider af seglcellesygdom, og kliniske parametre og laboratoriestatus bør overvåges passende og opmærksomt af lægen for mulig sammenhæng mellem dette lægemiddel og miltforstørrelse og vaso-okklusiv krise.

Leukocytosis

Antal hvide blodlegemer (WBC) på $100 \times 10^9/L$ eller derover er blevet observeret hos patienter, der modtager G-CSF. Der er ikke rapporteret bivirkninger, som direkte kan tilskrives denne grad af leukocytose. En sådan stigning i hvide blodlegemer er forbigående og ses typisk 24 til 48 timer efter administration og er konsistent med lægemidlets farmakodynamiske virkninger. I overensstemmelse med de kliniske virkninger og risikoen for leukocytose, bør en optælling af hvide blodlegemer foretages med jævne mellemrum under behandlingen. Hvis leukocyttallet overstiger $50 \times 10^9/L$ efter det forventede nadir, skal dette lægemiddel straks seponeres.

Overfølsomhed

Der er rapporteret overfølsomhed, herunder alvorlige allergiske reaktioner, der opstod ved første eller efterfølgende behandling hos patienter, der blev behandlet med G-CSF. Efbemalenograstim alfa bør seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Efbemalenograstim alfa bør ikke administreres til patienter, der tidligere har været overfølsomme over for efbemalenograstim alfa. Der skal udvises forsigtighed ved brug af efbemalenograstim alfa hos patienter, der tidligere har haft alvorlige allergiske reaktioner over for andre G-CSF-produkter, da risikoen for krydsreaktivitet ikke kan udelukkes. Under sådanne omstændigheder bør efbemalenograstim alfa administreres efter lægens

skøn med en passende vurdering af risici og fordele. Hvis en alvorlig allergisk reaktion opstår, skal der gives en passende behandling med tæt opfølgning af patienten i flere dage.

Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødeligt, er i sjældne tilfælde blevet rapporteret i forbindelse med G-CSF-behandling. Hvis patienten har udviklet SJS ved brug af efbemalenograstim alfa, må behandlingen med efbemalenograstim alfa ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der et potentiale for immunogenicitet. Frekvensen af dannelse af antistoffer mod efbemalenograstim alfa er generelt lav. Bindende antistoffer forekommer som forventet med alle biologiske lægemidler, men er ikke blevet forbundet med neutraliserende aktivitet på nuværende tidspunkt.

Aortitis

Der er rapporteret om aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og hos kræftpatienter. De oplevede symptomer omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammatoriske markører (f.eks. c-reaktivt protein og antallet af hvide blodlegemer). I de fleste tilfælde blev aortitis diagnosticeret ved computertomografi (CT)-scanning, og forsvandt generelt efter seponering af G-CSF (se også pkt. 4.8).

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungekræftpatienter

Myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) er observeret efter brug af visse former for G-CSF (f.eks. pegfilgrastim) i forbindelse med kemoterapi og/eller strålebehandling hos patienter med bryst- og lungekræft (se pkt. 4.8). Patienter med bryst- og lungekræft bør overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre advarsler

Sikkerheden og effekten af Ryzneuta til mobilisering af progenitorceller fra blod hos patienter eller raske donorer er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret.

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling har været forbundet med forbigående positive fund ved billediagnosticering af knogler. Dette bør tages i betragtning, når man fortolker resultater af billediagnosticering af knogler.

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol i hver fyldt sprøjte. Den additive effekt af samtidigt administrerede produkter, der indeholder sorbitol (eller fruktose), samt indtagelse af sorbitol (eller fruktose) i kosten bør tages i betragtning.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 20 mg dosis, dvs. det er stort set "natriumfrit".

Gummi-latex

Kanylehætten på den fyldte sprøjte indeholder tør naturgummi (latex), som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af de hurtigt delende myeloide cellers potentielle følsomhed over for cytotoxisk kemoterapi bør efbemalenograstim alfa administreres mindst 24 timer efter administration af cytotoxisk kemoterapi og mindst 14 dage før den næste dosis kemoterapi. Samtidig brug af Ryzneuta og kemoterapi (dvs. administration på samme dag) har vist sig at forstærke myelosuppression (suppression af knoglemarven).

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er ikke blevet specifikt undersøgt i kliniske forsøg.

Potentialet for interaktion med lithium, som også fremmer frigivelsen af neutrofiler, er ikke blevet specifikt undersøgt. Der er ingen beviser for, at en sådan interaktion skulle være skadelig.

Sikkerheden og effekten af Ryzneuta er ikke blevet evalueret hos patienter, der får kemoterapi forbundet med forsinket myelosuppression, f.eks. nitrosourea.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Efbemalenograstim alfa påvirkede ikke forplantningsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter ved kumulative ugentlige doser, der var ca. 2,2 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker (baseret på kropsoverfladeareal) (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af efbemalenograstim alfa til gravide kvinder. Selvom dyreforsøg ikke har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), bør Ryzneuta ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Data for udskillelsen af efbemalenograstim alfa i human mælk er utilstrækkelige. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning eller behandling med Ryzneuta skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ryzneuta påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var knoglesmerter (meget almindelig $\geq 1/10$). Rygsmerter, artralgi og smerter i ekstremiteterne blev rapporteret hyppigt ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Muskuloskeletale smerter var generelt af mild til moderat sværhedsgrad, forbigående og kunne hos de fleste patienter kontrolleres med standard analgetika.

Alvorligt angioødem opstod ved efterfølgende behandling med efbemalenograstim alfa (ikke almindelig $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Splenomegali, der generelt er asymptomatisk, er ualmindeligt. Splenisk ruptur, herunder nogle fatale tilfælde, er blevet rapporteret efter administration af G-CSF (se pkt. 4.4).

Pulmonale bivirkninger såsom lungeødem var ualmindelige, men opstod ved behandling med efbemalenograstim alfa. Andre pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel pneumoni, lungeinfiltrater og pulmonal fibrose, er blevet rapporteret efter administration af G-CSF. Der er rapporteret tilfælde af respirationssvigt eller ARDS efter administration af G-CSF, hvilket kan være dødeligt (se pkt. 4.4).

Isolerede tilfælde af seglcellekriser er associeret med brugen af G-CSF hos patienter, der er anlægshæmofiler eller lider af seglcellesygdom (se pkt. 4.4).

Kapillær-lækagesyndrom, som kan være livstruende, hvis behandlingen forsinkes, er efter administration af G-CSF blevet rapporteret hos kræftpatienter, der gennemgår kemoterapi; se pkt. 4.4 og punktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

Tabel over bivirkninger

Sikkerheden ved efbemalenograstim alfa er blevet vurderet ud fra resultaterne af kliniske forsøg. Bivirkningerne er inddelt i grupper efter MedDRA-systemorganklasse (SOC) og i frekvensgrupper efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe præsenteres bivirkningerne i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1. Liste over bivirkninger

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger		
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)
Infektioner og parasitære sygdomme			Herpesinfektion ²
Blod og lymfesystem			Leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, splenomegali
Metabolisme og ernæring			Hyperglykæmi, nedsat appetit
Nervesystemet		Hovedpine ¹	Svimmelhed, smagsforstyrrelse ² , muskelpasticitet, perifer neuropati ² , somnolens
Øjenlidelser			Øget tåreflåd
Øre- og labyrintforstyrrelser		Vertigo ¹	
Hjertesygdomme			Takykardi, hjertebanken
Vaskulære sygdomme			Vaskulitis, hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeødem, Epistaxis, smerter i svælget, hoste, dyspnø, næsetørhed
Mave-tarm-kanalen		Kvalme ¹ , diarré ¹ , opkastning ¹	Stomatitis, mundtørhed, dyspepsi, mavesmerter, dysfagi
Hud og subkutane væv			Hårtab, nældefeber ¹ , allergisk dermatitis, udslæt, dermatitis, erytem, toksisk dermatitis, makulopapuløst udslæt, kløe i huden (pruritus), eksem, tør hud, hudsygdom, angioødem, koldsved, nattesved, onykalgi
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter	Rygsmarter, artralgi, smerter i ekstremiteter	Myalgi, osteoartropati, muskuloskeletal ubehag, nakkesmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Asteni ¹ , træthed ¹ , pyreksi ¹	Reaktioner på injektionsstedet ² , perifer hævelse, kulderystelser, tørst
Undersøgelser		Forhøjet antal hvide blodlegemer ¹ , Forhøjet alaninaminotransferase ¹ , Forhøjet aspartataminotransferase ¹	Forhøjet neutrofil, Forhøjet kreatinin i blodet, Forhøjet gamma-glutamyltransferase
Vægtøgning			
Frekvensgruppen blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på 488 patienter, der fik Ryzneuta i fire kliniske forsøg.			
¹ Se punktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.			
² Inkluderer flere bivirkningstermer.			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kvalme, opkastning, diarré, asteni, træthed, feber, vertigo og hovedpine var almindeligt forekommende hos patienter, der fik kemoterapi.

Et tilfælde af alvorlig nældefeber blev rapporteret efter behandling med efbemalenograstim alfa.

En stigning i antallet af hvide blodlegemer blev almindeligvis rapporteret efter behandling med efbemalenograstim alfa. Leukocytose (antal hvide blodlegemer $> 100 \times 10^9/L$) er blevet rapporteret efter administration af G-CSF (se pkt. 4.4).

Forhøjede niveauer af alaninaminotransferase (ALT) og aspartataminotransferase (AST) er ofte blevet observeret hos patienter, der har fået efbemalenograstim alfa efter cytotoxisk kemoterapi. Disse forhøjelser er forbigående og vender tilbage til baseline.

Visse bivirkninger er endnu ikke blevet observeret i kliniske studier af efbemalenograstim alfa, men er generelt accepteret som værende forårsaget af G-CSF og derivater:

En øget risiko for MDS/AML er blevet observeret i et epidemiologisk forsøg efter brug af G-CSF i forbindelse med kemoterapi og/eller strålebehandling hos patienter med bryst- og lungekræft (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner efter administration af G-CSF (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret tilfælde af kapillærlækagesyndrom efter administration af G-CSF, karakteriseret ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Kapillærlækagesyndrom forekommer generelt hos patienter med fremskreden ondartet sygdom, sepsis, som tog flere kemoterapilægemidler eller gennemgik aferese (se pkt. 4.4).

Aortitis kan forekomme efter administration af G-CSF (se pkt. 4.4).

Stevens-Johnsons syndrom, Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) kan forekomme efter administration af G-CSF (se pkt. 4.4).

Glomerulonefritis kan forekomme efter administration af G-CSF (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

En enkelt forsøgsperson, der fik 40 mg efbemalenograstim alfa under en kemoterapicyklus (20 mg injektioner på hinanden følgende dage), rapporterede bivirkninger, der svarede til bivirkningerne hos forsøgspersoner, der fik lavere doser af efbemalenograstim alfa.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer; ATC-kode: L03AA18

Virkningsmekanisme

Human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein, som regulerer produktionen og frigivelsen af neutrofiler fra knoglemarven.

Farmakodynamisk virkning

Efbemalenograstim alfa er et rekombinant fusionsprotein, der indeholder G-CSF, en 16-aminosyre-linker og Fc-delen af human IgG2. I opløsning danner efbemalenograstim alfa kovalentbundne dimerer (disulfidbindinger mellem Fc-grupperne) og har en immunglobulin-lignende struktur. Efbemalenograstim alfa er en langtidsholdbar form af G-CSF på grund af nedsat renal udskillelse. Efbemalenograstim alfa og andre G-CSF har identiske virkningsmekanismer og forårsager en markant stigning i antallet af neutrofiler i perifert blod indenfor 24 timer, med mindre stigninger i monocytter og/eller lymfocytter.

Neutrofiler, der produceres som reaktion på G-CSF, viser normal eller forbedret funktion, som det fremgår af test af kemotaktisk og fagocytisk funktion. Som med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF *in vitro* vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller. G-CSF kan fremme væksten af myeloide celler, herunder ondartede celler, *in vitro*, og lignende effekter kan ses på nogle ikke-myeloide celler *in vitro*.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet forsøg hos patienter med brystkræft blev effekten af efbemalenograstim alfa på varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni evalueret efter administration af en kemoterapikur forbundet med en febril neutropenirate på 30-40% (docetaxel 75 mg/m² og doxorubicin 60 mg/m² hver 3. uge i 4 cyklusser). Et hundrede toogtyve patienter blev randomiseret 2:1 til at modtage enten en enkelt 20 mg dosis efbemalenograstim alfa eller placebo ca. 24 timer (dag 2) efter kemoterapi i cyklus 1; alle forsøgspersoner modtog efbemalenograstim alfa i cyklus 2-4. Det primære endepunkt for den gennemsnitlige varighed af neutropeni, grad 4, i cyklus 1 var lavere for patienter, der var randomiseret til at modtage efbemalenograstim alfa sammenlignet med placebo (1,3 dage versus 3,9 dage, $p < 0,001$). Det samme gjorde sig gældende for forekomsten af febril neutropeni (5% versus 26%, $p < 0,001$). I overensstemmelse med reduktionen i febril neutropeni var forekomsten af intravenøs brug af antiinfektionsmidler i cyklus 1 også lavere i efbemalenograstim alfa-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (4 % mod 18 %).

To yderligere randomiserede, aktivt kontrollerede studier sammenlignede efbemalenograstim alfa, givet som en dosis på 20 mg én gang pr. cyklus, med enten pegfilgrastim én gang pr. cyklus ($n=393$) eller daglig filgrastim ($n=239$) med henblik på at reducere varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni hos patienter med brystkræft, der fik myelosuppressiv kemoterapi. I sammenligningen med pegfilgrastim fik patienter med metastatisk eller ikke-metastatisk brystkræft en behandling med docetaxel og cyclophosphamid. I dette forsøg var den gennemsnitlige varighed af grad 4-neutropeni i cyklus 1 0,2 dage for både efbemalenograstim alfa- og pegfilgrasti-grupperne (forskell 0,0 dage, 95 % CI -0,1, 0,1). I hele forsøget var frekvensen af febril neutropeni 3,0 % hos efbemalenograstim alfa-behandlede patienter sammenlignet med 0,5 % hos pegfilgrastim-behandlede patienter (forskell 2,5 %, 95 % CI -7,3 %, 12,4 %). I sammenligningen med filgrastim (median på 8 daglige doser) fik patienter med ikke-metastatisk brystkræft en behandling med epirubicin og cyclophosphamid. I dette forsøg var den gennemsnitlige varighed af grad 4-neutropeni i cyklus 1 0,3 dage for efbemalenograstim alfa-gruppen og 0,2 dage for filgrastim-gruppen (medianforskell 0,0 dage, 95 % CI -0,0, 0,0). I hele forsøget var frekvensen af febril neutropeni 0,8 % hos efbemalenograstim alfa-behandlede patienter sammenlignet med 1,7 % hos filgrastim-behandlede patienter (forskell -0,8 %, 95 % CI -4 %, 2 %).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ryzneuta i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af neutropeni induceret af kemoterapi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan injektion af efbemalenograstim alfa indtræder den maksimale serumkoncentration af efbemalenograstim alfa efter 36 timer [min-max: 6-96 timer] efter dosering, og serumkoncentrationen af efbemalenograstim alfa opretholdes i perioden med neutropeni efter myelosuppressiv kemoterapi.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen varierer fra 395 til 5679 ml/kg.

Biotransformation

Efbemalenograstim alfa forventes at blive metaboliseret til små peptider ad kataboliske veje.

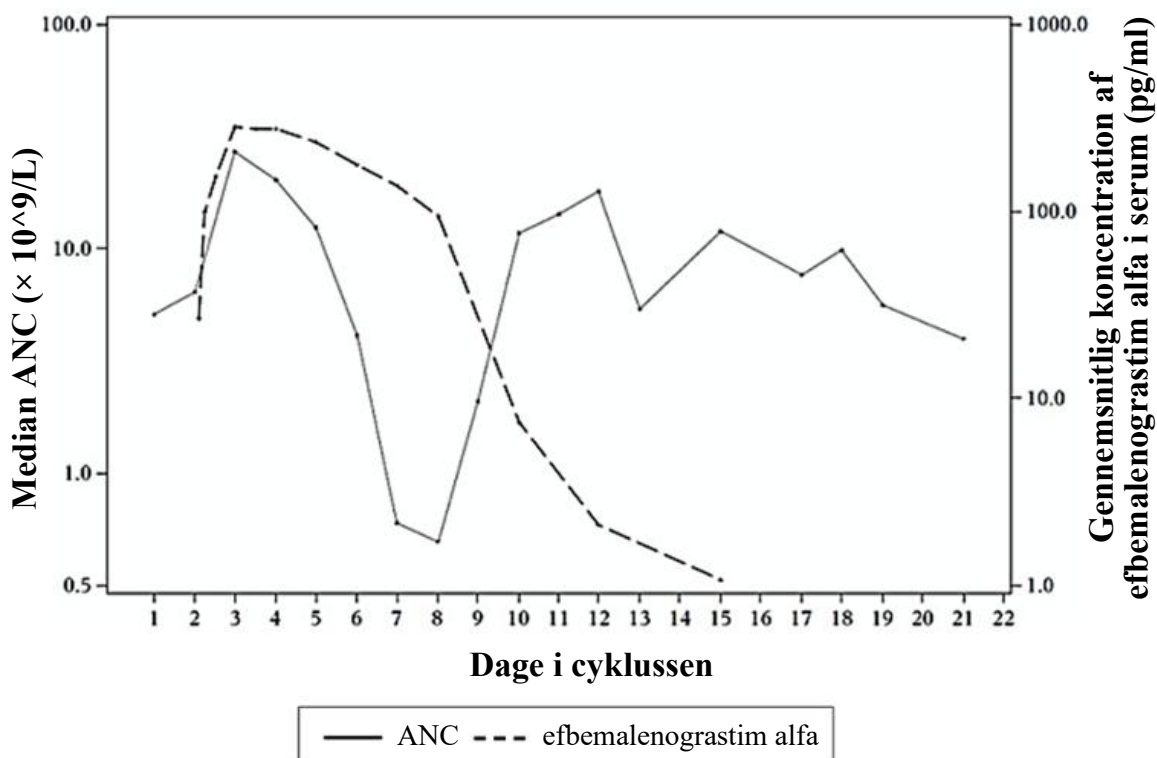
Elimination

Efbemalenograstim alfa ser ud til hovedsageligt at blive elimineret af neutrofil-medieret clearance, som bliver mættet ved højere doser. I overensstemmelse med en selvregulerende clearance-mekanisme falder serumkoncentrationen af efbemalenograstim alfa hurtigt ved begyndende neutrofil genopretning (se Figur 1). Halveringstiden varierede fra 19 til 84 timer efter subkutan injektion.

Linearitet/non-linearitet

Efbemalenograstim alfa udviste ikke-lineær og tidsafhængig farmakokinetik i dosisområdet fra 30 til 360 mikrog/kg.

Figur 1. Profil af median efbemalenograstim alfa-serumkoncentration og absolut neutrofilital (ANC) hos kemoterapi-behandlede patienter efter en enkelt injektion på 320 mikrog/kg



På grund af den neutrofilmedierede clearance-mekanisme forventes efbemalenograstim alfas farmakokinetik ikke at blive påvirket af nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2).

Ældre

Begrænsede data tyder på, at farmakokinetikken for efbemalenograstim alfa hos ældre (> 65 år) svarer til den hos voksne.

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data om farmakokinetikken af efbemalenograstim alfa hos børn.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data fra konventionelle undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosering afslørede de forventede farmakologiske virkninger, herunder stigning i leukocyttallet, myeloid hyperplasi i knoglemarven, ekstramedullær hæmatopoiese og forstørrelse af milten.

Der blev ikke observeret bivirkninger hos afkom fra drægtige rotter eller kaniner, der fik efbemalenograstim alfa subkutan i kumulative doser på henholdsvis ca. 2,6 og 0,7 gange den anbefalede dosis til mennesker. Lignende undersøgelser af andre G-CSF-produkter i kaniner har vist embryo-/fostertoksicitet (embryotab) ved kumulative doser ca. 4 gange den anbefalede dosis til mennesker, hvilket ikke blev set, når drægtige kaniner blev udsat for den anbefalede dosis til mennesker. Undersøgelser på rotter viste, at reproduktionsevne, fertilitet, østruscyklus, dage mellem parring og coitus samt intrauterin overlevelse ikke blev påvirket af efbemalenograstim alfa givet subkutan. Relevansen af disse fund for mennesker er ikke kendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumacetat trihydrat
Iseddikesyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Edetinsyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Ryzneuta kan udsættes for stuetemperatur (ikke over 30 °C) i en enkelt periode på op til 48 timer. Ryzneuta, der har stået ved stuetemperatur i mere end 48 timer, skal kasseres.

Må ikke nedfryses. Utsigtet udsættelse for frost i en enkelt periode på mindre end 24 timer påvirker ikke stabiliteten af Ryzneuta negativt.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt sprøjte (type I-glas) med gummiprop, kanyler i rustfrit stål og kanylehætte.

Kanylehætten på den fyldte sprøjte indeholder tør naturgummi (latex) (se pkt. 4.4).

Hver fyldt sprøjte indeholder 1 ml opløsning til injektion.

Pakningsstørrelse på én fyldt sprøjte.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Før brug skal Ryzneuta-opløsningen inspiceres visuelt for partikler. Kun en opløsning, der er klar og farveløs, bør injiceres.

Bør ikke rystes. Overdreven omrystning kan samle efbemalenograstim alfa og gøre det biologisk inaktivt.

Lad den fyldte sprøjte nå stuetemperatur i ca. 30 minutter, før den injiceres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fisiopharma S.r.l.
Nucleo Industriale
Palomonte, SA, 84020
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1793/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Eurofins PHAST GmbH
Kardinal-Wendel-Strasse 16,
Homburg, Saarland, 66424, Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL PAKKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ryzneuta 20 mg opløsning til injektion
efbemalenograstim alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt sprøjte indeholder 20 mg efbemalenograstim alfa i 1 ml opløsning til injektion.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat trihydrat, iseddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 20, edetinsyre, vand til injektionsvæsker. Se folderen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

1 fyldt sprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Kun til subkutan brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke nedfryses eller rystes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fisiopharma S.r.l.
Nucleo Industriale
Palomonte, SA, 84020
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1793/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ryzneuta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERPAKNING (BAKKE) TIL FYLDT SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ryzneuta 20 mg opløsning til injektion
efbemalenograstim alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fisiopharma S.r.l.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ryzneuta 20 mg injektion
efbemalenograstim alfa
SC

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Subkutan brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ryzneuta 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte efbemalenograstim alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Ryzneuta til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ryzneuta
3. Sådan skal du bruge Ryzneuta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning og anvendelse

Ryzneuta indeholder det aktive stof efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa er et protein, der produceres i celler i et laboratorium. Det tilhører en gruppe proteiner, der kaldes "cytokiner" og ligner meget et naturligt protein, der produceres af din egen krop og kaldes granulocyt-kolonistimulerende faktorer, som er involveret i produktionen af hvide blodlegemer i knoglemarven. Hvide blodlegemer hjælper din krop med at bekæmpe infektioner, men kemoterapi kan forårsage et fald i mængden af hvide blodlegemer i din krop. Hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt, er din krop ikke i stand til at bekæmpe bakterier, og det kan øge risikoen for infektioner.

Ryzneuta anvendes til voksne patienter, der får kræftmedicin kendt som "kemoterapi". Ryzneuta gives for at:

- reducere varigheden af "neutropeni" (lavt antal hvide blodlegemer);
- reducere risikoen for at få "febril neutropeni" (lavt antal hvide blodlegemer med feber).

Neutropeni og febril neutropeni kan skyldes brug af lægemidler, der ødelægger hurtigt voksende celler – f.eks. kemoterapi.

Sådan virker Ryzneuta

Ryzneuta virker ved at hjælpe din knoglemarv med at producere flere hvide blodlegemer, hvilket hjælper din krop med at bekæmpe infektioner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ryzneuta

Få ikke Ryzneuta

- hvis du er allergisk over for efbemalenograstim alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ryzneuta (angivet i punkt 6).

Brug ikke Ryzneuta, hvis dette gælder for dig. Hvis du ikke er sikker, skal du tale med din læge, før du bruger Ryzneuta.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Ryzneuta, hvis:

- du har for nylig haft en alvorlig lungeinfektion, væske i lungerne, betændte lunger (interstitiel lungesygdom) eller et unormalt røntgenbillede af brystet (lungeinfiltration)
- du har ændrede blodtal (f.eks. forhøjede hvide blodlegemer eller anæmi) eller lavt antal blodplader, hvilket reducerer blodets evne til at størkne – din læge vil måske ønske at overvåge dig nærmere
- du har seglcelleanæmi – din læge vil måske overvåge din tilstand mere nøje
- du er allergisk over for latex – kanylehætten på sprøjten kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du ikke er sikker), skal du tale med din læge, før du bruger Ryzneuta.

Under behandling med Ryzneuta skal du holde øje med følgende tegn og symptomer:

- tegn på lavt blodtryk såsom svaghed og svimmelhed, åndedrætsbesvær, hævelse af ansigtet, rød og blussende hud, hududslæt og kløende hudområder – kan være tegn på en allergisk reaktion
- hoste, feber og åndedrætsbesvær – kan være tegn på akut respiratorisk distress syndrom (ARDS)
- hævelse eller oppustethed, sjældnere vandladning, åndedrætsbesvær, hævelse i maven og mæthed/sornemmelse, generel træthed – kan være tegn på kapillær lækage syndrom (en tilstand, hvor væske lækker fra de små blodkar)
- smerter i øvre venstre del af maven eller smerter ved spidsen af skulderen – kan være tegn på problemer med milten (splenomegali, miltruftur)
- feber, mavesmerter, generel følelse af ubehag, rygsmerter – kan være tegn på en betændt aorta.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker nogen af ovenstående tegn. Du kan få brug for akut lægebehandling.

Blod- og urinprøver

Din læge vil regelmæssigt kontrollere dit blod og din urin – fordi lægemidler som Ryzneuta kan skade de små filtre (glomeruli) i dine nyrer.

Risiko for blodkræft

Hvis du får blodkræft som CML, AML eller MDS eller har høj sandsynlighed for at udvikle blodkræft, bør du ikke få Ryzneuta, medmindre din læge beder dig om det.

Hvis lægemidlet holder op med at virke ordentligt

Hvis dette lægemiddel holder op med at virke så godt, som det burde, vil din læge undersøge årsagerne til det. Det kan betyde, at du har udviklet antistoffer, som forhindrer lægemidlet i at virke ordentligt.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke gives til børn og unge under 18 år, da man endnu ikke ved, om det er sikkert og effektivt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Ryzneuta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger Ryzneuta.

Graviditet

Det anbefales ikke at bruge Ryzneuta under graviditet. Der kan være en risiko for dit ufødte barn. Hvis du tror, du er gravid eller planlægger at få et barn, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Prævention hos kvinder

Kvinder, der kan blive gravide, bør bruge en effektiv præventionsmetode (kontraception), mens de bruger Ryzneuta.

Amning

Det vides ikke, om Ryzneuta går i modermælken. Fortæl din læge, hvis du ammer eller planlægger at gøre det. Din læge vil derefter hjælpe dig med at beslutte, om du skal holde op med at amme, eller om du skal holde op med at tage Ryzneuta, under en afvejning af fordelene ved at amme barnet og fordelene ved Ryzneuta for moderen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ryzneuta har ingen eller meget lille effekt på evnen til at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Ryzneuta indeholder sorbitol (E420), natrium og latex

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol i hver 20 mg dosis.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 20 mg dosis, dvs. stort set "natriumfrit".

Kanylehætten på den fyldte sprøjte indeholder tør naturgummi (latex), som kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du bruge Ryzneuta

Hvordan Ryzneuta gives

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dette lægemiddel gives som en indsprøjtning under huden (subkutan indsprøjtning).

Tag selv din Ryzneuta-injektion

Din læge kan beslutte, at det vil være mere bekvemt for dig selv at injicere Ryzneuta. Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du giver dig selv en injektion. Forsøg ikke at give dig selv en injektion, hvis du ikke har fået vist hvordan.

For yderligere instruktioner om, hvordan du giver dig selv en Ryzneuta-injektion, bedes du læse afsnittet i slutningen af denne indlægsseddel.

Ryst ikke Ryzneuta kraftigt, da det kan påvirke lægemidlets effektivitet.

Hvor meget og hvor ofte gives Ryzneuta?

Den anbefalede dosis er én injektion på 20 mg, som gives i slutningen af hver kemoterapicyklus – mindst 24 timer efter din sidste dosis kemoterapi i den pågældende cyklus.

Hvis du har brugt for meget Ryzneuta

Du kan opleve lignende bivirkninger, som når du bruger den anbefalede dosis. Du bør tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har brugt for meget Ryzneuta.

Hvis du har glemt at bruge Ryzneuta

Hvis du selv injicerer Ryzneuta og har glemt din dosis, skal du kontakte din læge for at drøfte, hvornår du skal injicere den næste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Fortæl din læge det, hvis du oplever disse symptomer.

De mest alvorlige bivirkninger

Søg lægehjælp med det samme, hvis du udvikler et af følgende symptomer:

- Reaktioner som alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi og angioødem (udslæt, svaghed, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse af ansigtet).
- Smerter øverst i venstre side af maven eller smerter i venstre skulder kan være symptomer på forøget miltstørrelse og miltruftur, hvor sidstnævnte kan være dødelig.
- Hoste, besværet eller smertefuld vejtrækning, angst og rastløshed kan være tegn på lungesygdomme, såsom lungeødem, interstitiel lungebetændelse, lungeinfiltrater, lungefibrose, respirationssvigt og akut åndedrætsbesvær.
- Hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, vejtrækningsbesvær, åndedrætsbesvær, hævelse af maven og mæthedsfornemmelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig generelt hurtigt. Det kan være symptomer på kapillærlækagesyndrom, som får blod til at lække fra de små blodkar ud i kroppen, og kræver akut lægehjælp.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- knoglesmerter

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- smerter i ryg, led, lemmer
- kvalme
- opkast
- diarré
- træthed
- at føle sig svag eller generelt utilpas
- feber
- vertigo
- hovedpine
- ændringer i blodprøver:
 - højt niveau af hvide blodlegemer
 - højt niveau af alaninaminotransferase (ALT)
 - højt niveau af aspartataminotransferase (AST)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- herpesinfektion
- tab af appetit
- svimmelhed
- smagsforstyrrelse
- muskelspasmaer
- følelsesløshed, prikken, svie (perifer neuropati)
- døsighed
- rindende øjne
- hjertet slår meget hurtigt

- hedeture
- vaskulitis (betændelse i blodkarrene i huden)
- tør næse, næseblod
- smerter i mund eller hals
- hoste
- åndedrætsbesvær
- betændelse i slimhinden i munden (stomatitis)
- tør mund
- problemer med fordøjelsen (f.eks. halsbrand)
- smerter i maven (abdominal)
- synkeproblemer
- hårtab (alopeci)
- hudreaktioner som udslæt, kløe, nældefeber, røde pletter, blærer, papler, eksem, tør hud
- koldsved
- nattesved
- smerter i neglene
- muskelsmerter
- nakkesmerter
- reaktioner på injektionsstedet, herunder rødme, smerte og kløe på injektionsstedet
- væskeretention, der forårsager hævelse i underben eller hænder (perifer hævelse)
- kuldegysninger
- tørst
- vægtøgning
- ændringer i blodprøver:
 - højt niveau af neutrofile (en type hvide blodlegemer)
 - lavt niveau af neutrofile
 - lavt niveau af hvide blodlegemer
 - lavt niveau af hæmoglobin (anæmi)
 - lavt niveau af blodplader
 - højt niveau af blodsukker
 - højt niveau af kreatinin (mål for nyrefunktion)
 - højt niveau af gamma-glutamyltransferase (leverenzym)

Bivirkninger, der er set ved lignende lægemidler, men endnu ikke ved Ryzneuta

- blodsygdomme (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akut myeloid leukæmi [AML])
- seglcellekriser hos patienter med seglcelleanæmi
- betændelse i aorta (det store blodkar, der transporterer blod fra hjertet til kroppen)
- Stevens-Johnsons syndrom, som kan vise sig som rødlige, skydeskive-formede eller cirkulære pletter på kroppen, ofte med centrale blærer, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne, og som kan starte med feber og influenzalignende symptomer.
- Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose), der viser sig som blommefarvede, hævede, smertefulde læsioner på lemmerne og nogle gange i ansigtet og på halsen med feber. Andre faktorer kan imidlertid spille en rolle.
- skader på de små filtre inde i nyrerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til [Lægemiddelstyrelsen](#) via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Ryzneuta utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på sprøjtens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Du kan tage Ryzneuta ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 30 °C) i højst 2 dage. Når Ryzneuta er taget ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (ikke over 30 °C), skal det enten bruges inden for 2 dage eller kasseres.

Må ikke nedfryses. Ryzneuta kan bruges, hvis det ved et uheld fryses ned i en enkelt periode på mindre end 24 timer.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du opdager, at det er uklart, eller at der er partikler i det.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, i toilettet eller i skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ryzneuta indeholder:

- Aktivt stof: efbemalenograstim alfa. Hver fyldt sprøjte indeholder 20 mg efbemalenograstim alfa i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat trihydrat, iseddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 20, edetinsyre (EDTA) og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 "Ryzneuta indeholder sorbitol (E420), natrium og latex".

Udseende og pakningsstørrelser

Ryzneuta er en klar, farveløs opløsning til injektion (injektion) i en fyldt glassprøjte (20 mg/1 ml) med påsat kanyler i rustfrit stål og kanylehætte.

Hver pakke indeholder 1 fyldt sprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Fisiopharma S.r.l.
Nucleo Industriale
Palomonte, SA, 84020, Italien

Fremstiller

Catalent Tyskland Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1-2,
D-73614 Schorndorf, Tyskland

Eurofins PHAST GmbH
Kardinal-Wendel-Strasse 16,
Homburg, Saarland, 66424, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Ryzneuta, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Deutschland

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27.
D-01309 Dresden

Telefon: + 49 351, 3363-3
Fax: +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

Denne folder blev sidst revideret i

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Ryzneuta på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

RYZNEUTA – Brugsanvisning

Brugsanvisning Ryzneuta 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte efbemalenograstim alfa Injektion til subkutan brug

Denne indlægsseddel indeholder oplysninger om, hvordan du injicerer Ryzneuta – læs venligst hele vejledningen, før du begynder at bruge Ryzneuta.

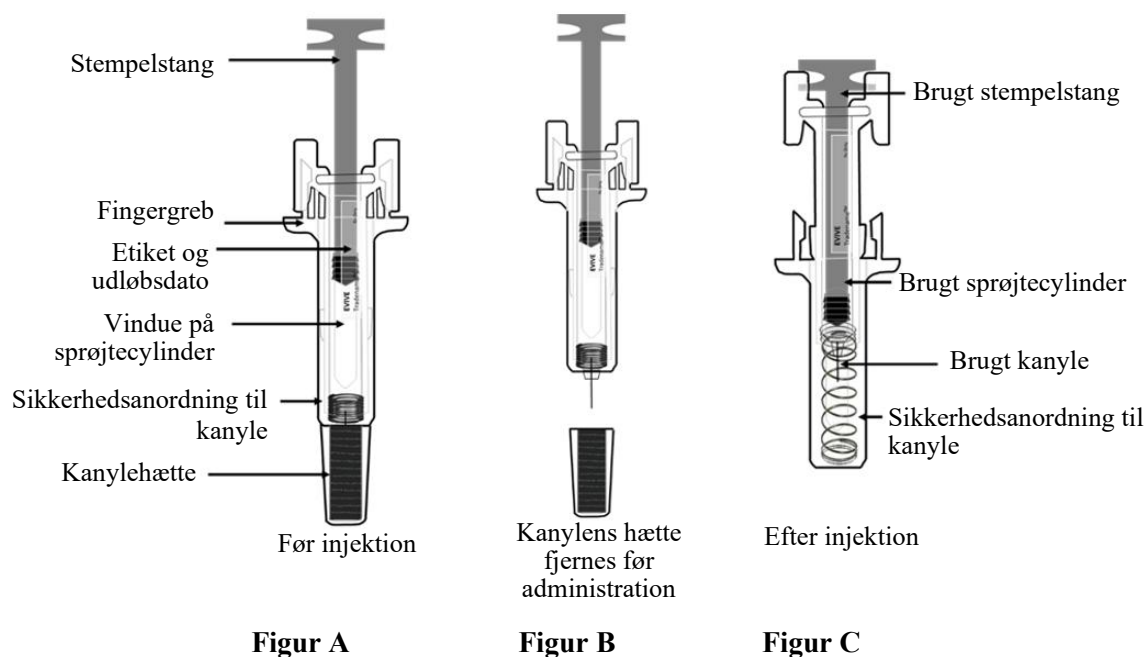
Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv en injektion, medmindre din læge, sygeplejerske eller apotekspersonale har vist dig hvordan. Spørg din læge, sygeplejerske eller apotekspersonale om hjælp, hvis du har spørgsmål om, hvordan du skal injicere.

Sådan ser den fyldte Ryzneuta-sprøjte ud

Figur A: Ny sprøjte med kanylehætte på

Figur B: Ny sprøjte med kanylehætten fjernet

Figur C: Brugt sprøjte, der viser aktiveret sikkerhedsanordning



Vigtigt: Før du begynder injektionen

- Ryzneuta er kun til subkutan injektion (injiceres direkte i fedtlaget under huden).
- Opbevar Ryzneuta utilgængeligt for børn.
- Lad sprøjten nå stuetemperatur i ca. 30 minutter, før du giver en injektion.
- Nålen er dækket af en grå kanylehætte, som skal fjernes før injektion (se **Figur B**).
- Kanylehætten indeholder tør naturgummi (latex). Du bør ikke bruge Ryzneuta, hvis du er allergisk over for latex.
- Den fyldte sprøjte har en kanylesikkerhedsanordning, der aktiveres for at dække nålen, når injektionen er givet. Kanylesikkerhedsanordningen hjælper med at forhindre skader fra nålestik (se **Figur C**).
- Smid brugte sprøjter væk i en stiksikker beholder til spidse og skarpe genstande, så snart du er færdig med at give indsprøjtningen. Se "Bortskaffelse af Ryzneuta" i slutningen af vejledningen.

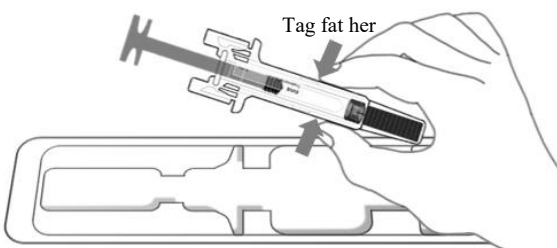
Advarsler:

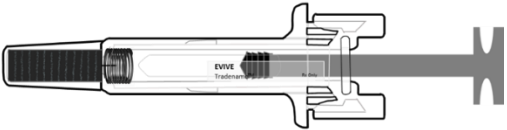
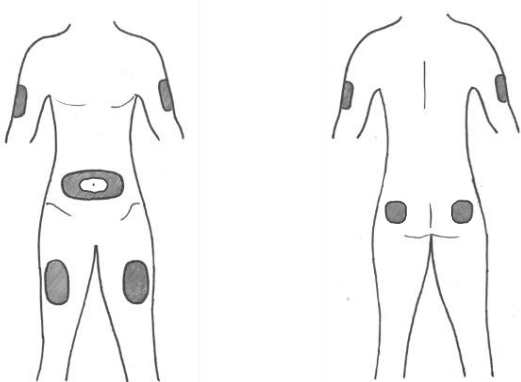
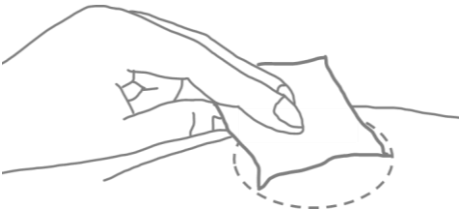
- × Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er angivet på etiketten på den fyldte sprøjte.
- × Ryst ikke den fyldte sprøjte.
- × Den fyldte sprøjte må ikke genbruges.
- × Fjern ikke den grå kanylehætte fra den fyldte sprøjte, før du er klar til at injicere.
- × Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis æsken er åben eller beskadiget.
- × Tag ikke fat i stempelstangen.
- × Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis den er blevet tabt på en hård overflade. Den fyldte sprøjte kan være knækket, selv om du ikke kan se bruddet. Brug en ny fyldt sprøjte.
- × Skub ikke den klare sikkerhedsanordning over nålen, før du giver injektionen. Dette vil "aktivere" eller låse den klare sikkerhedsanordning. Hvis sikkerhedsanordningen allerede er låst, skal du bruge en anden fyldt sprøjte, der ikke er blevet aktiveret, og som er klar til brug.

Nødvendigt udstyr til at give injektionen:

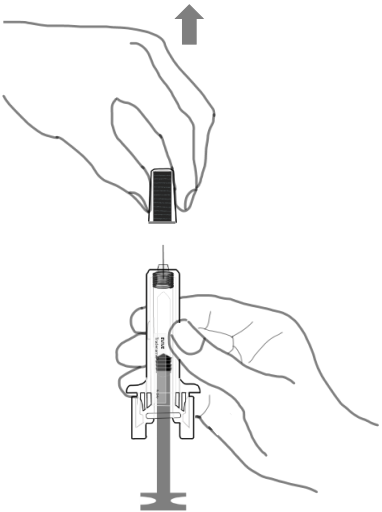
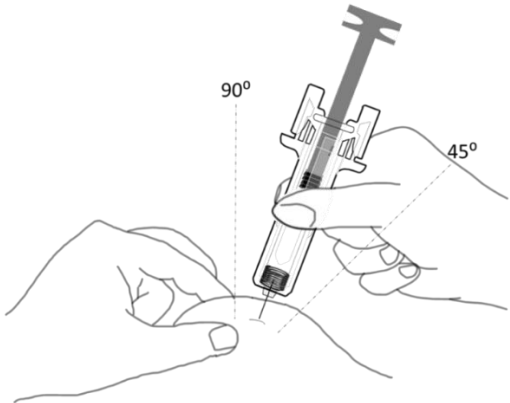
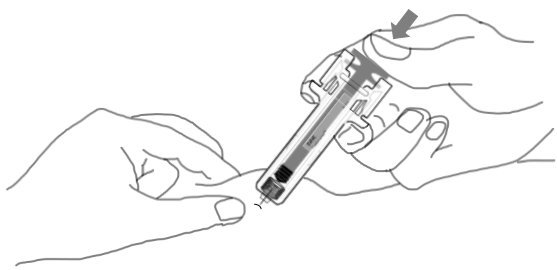
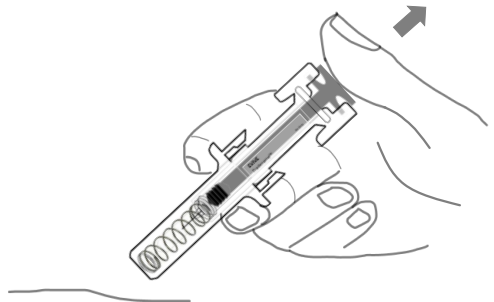
- En fyldt Ryzneuta-sprøjte
- Spritserviet
- Vatrondel eller gazebind
- Selvklæbende plaster
- Beholder til spidse og skarpe genstande – se "Bortskaffelse af Ryzneuta" sidst i denne vejledning.

Klargøring af Ryzneuta til injektion

1.	Tag Ryzneuta-æsken ud af køleskabet. Tag sprøjtebakken ud af æsken, og læg den på en ren, plan arbejdsflade. Lad sprøjten nå stuetemperatur i ca. 30 minutter, før du giver indsprøjtningen. × Varm ikke sprøjten op med en varmekilde og efterlad ikke sprøjten i direkte sollys.	
2.	Saml alle materialer, og læg dem på en ren, veloplyst arbejdsflade: • Ryzneuta • Spritserviet • Vatrondel eller gazebind • Selvklæbende plaster • Bortskaffelsesbeholder til spidse og skarpe genstande eller tilsvarende beholdere, der opfylder de lokale krav.	
3.	Åbn sprøjtebakken ved at trække bakkens låg af. Tag fat i den klare kanylesikkerhedsanordning for at fjerne den fyldte sprøjte fra bakken som vist. Af sikkerhedsmæssige årsager: × Tag ikke fat i stempelstangen × Tag ikke fat i den grå kanylehætte. × Må ikke omrystes × Fjern ikke hættens fra sprøjten, før du er klar til at injicere.	

4.	Undersøg lægemidlet og den fyldte sprøjte. Sørg for, at lægemidlet i den fyldte sprøjte er klart, farveløst og fri for partikler. × Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis: • lægemidlet er uklart, misfarvet eller indeholder partikler. • dele af sprøjten ser revnet eller ødelagt ud. • den er blevet tabt. • den grå kanylehætte mangler eller ikke sidder ordentligt fast. • udløbsdatoen på etiketten er overskredet. I alle ovenstående tilfælde skal du bruge en ny fyldt sprøjte.	
Forberedelse af injektionsstedet		
5.	Vælg et injektionssted som vist i diagrammet til højre (det grå område). Du kan bruge: • Lår. • Maveområdet, bortset fra et område på 5 cm omkring navlen. • Det øverste ydre område af balderne (kun hvis en anden giver dig injektionen). • Ydersiden af overarmen (kun hvis en anden giver dig injektionen). Hvis du vil bruge det samme injektionsområde (f.eks. lår eller arm), skal du sørge for, at det ikke er på det samme injektionssted, som du brugte til en tidligere injektion. × Injicer ikke i områder, hvor huden er øm, forslået, rød eller hård. × Må ikke injiceres i områder med ar eller strækmærker.	
6.	Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe. Rengør injektionsstedet med en spritserviet. Lad huden tørre. × Undlad at vifte eller puste på ren hud. × Rør ikke ved dette område igen før indsprøjtningen.	

Indsprøjtning af Ryzneuta

7.	Hold den fyldte sprøjte i sprøjtes sikkerhedsanordning. Træk forsigtigt den grå kanylehætte lige af og væk fra kroppen. Hold altid dine hænder væk fra nålen. × Den grå kanylehætte må ikke vrides eller bøjes. × Hold ikke den fyldte sprøjte i stempelstangen. × Sæt ikke den grå kanylehætte tilbage på den fyldte sprøjte. Bortskaf (udsmid) den grå kanylehætte i en almindelig skraldespand eller i en beholder til spidse og skarpe genstande.	
8.	Klem injektionsstedet sammen for at skabe en fast overflade. • Hold klemmet. Stik nålen ind i huden i en vinkel på 45 til 90 grader. Vigtigt: Hold huden sammenklemmt under indsprøjtningen for at undgå intramuskulær indsprøjtning, og rør ikke ved indsprøjtningstedet.	
9.	Tryk langsomt og konstant den blå stempelstang i bund. • Stempelstangen skal trykkes helt ned for at injicere den fulde dosis.	
10.	Når hele dosis er injiceret, skal du fortsætte med at trykke for at aktivere sikkerhedsanordningen. Slip langsomt tommelfingeren fra stempelstangen, indtil sikkerhedsanordningen er helt aktiveret. • Nålen vil automatisk trække sig tilbage fra huden og ind i cylinderen. • Enheden låses i position og beskytter nålen.	

	× Skub ikke stempelstangen i forsøg på at blotlægge nålen.	
11.	Når nålen er fjernet, skal du inspicere sprøjtecylindren. • Hvis det ser ud, som om der stadig er lægemiddel i sprøjtecylindren betyder det, at der ikke er givet en fuld dosis. Undersøg injektionsstedet. • Hvis der kommer blod, skal du trykke en vatrondel eller en gaze pude mod injektionsstedet. • Anbring et selvklæbende plaster, hvis det er nødvendigt. × Gnid ikke på stedet. Brug kun hver sprøjte til én injektion. Spørg din læge eller sygeplejerske til råds, hvis du har problemer.	
Bortskaffelse af Ryzneuta		
12.	Læg den brugte fyldte sprøjte i en beholder til spidse og skarpe genstande med det samme efter brug. Opbevar brugte sprøjter utilgængeligt for børn. × Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, i toilettet eller i skraldespanden.	
13.	Af hensyn til miljøet, bør du spørge apotekspersonalet, hvordan du bortskaffer lægemiddel, som du ikke længere har brug for.	