

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE



Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ryzneuta 20 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 20 mg alfaefbmalenograstiimi* 1 ml süstelahuses. Kontsentratsioon on 20 mg/ml.

*Imetaja rakukultuurist pärinev rekombinantne inimese granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori Fc-liitvalk.

Selle ravimpreparaadi potentsust ei tohi võrrelda teiste sama ravimirühma (pegüülitud või mittepegüülitud) valkude potentsusega. Lisateavet vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks süstel sisaldab 50 mg sorbitooli (E 420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Selge värvitu süstelahus süstlis.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ryzneuta on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilse neutropeenia esinemuse vähendamiseks täiskasvanud patsientidel, kes saavad pahaloomulise kasvaja (välja arvatud krooniline müeloidleukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) vastast tsütotoksilist keemiaravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Ryzneutaga peab alustama ja jälgima onkoloogia ja/või hematoloogia alal kogenud arst.

Annustamine

Ryzneuta soovitatav annus on üks 20 mg annus (üks süstel) ühe keemiaravitsükli kohta, manustatuna vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi.

Erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada, sealhulgas lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid.

Lapsed

Ryzneuta ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ryzneuta on ette nähtud subkutaanseks manustamiseks. See on müügil süstlites käsitsi manustamiseks.

Süstida tuleb reide, kõhtu, tuharasse või õlavarde.

Ravimpreparaadi manustamiseelse käsitlemise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Pahaloomuliste rakkude vohamine

Granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) võib *in vitro* soodustada müeloidsete rakkude kasvu ning samasugust toimet võib *in vitro* täheldada ka mõnede mittemüeloidsetele rakkudele.

Alfaefbmalenogradiimi ohutust ja efektiivsust müelodüsplastilise sündroomi, kroonilise müelogeense leukeemia või ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel ei ole uuritud, seetõttu ei tohi seda nendel patsientidel kasutada.

Alfaefbmalenogradiimi ohutust ja efektiivsust suureannuselist keemiaravi saavatel patsientidel ei ole uuritud. Seda ravimit ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi skeemides ette nähtud annuste ületamiseks.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast G-CSFi manustamist on teatatud kopsudega seotud kõrvaltoimetest, eelkõige interstitsiaalsest pneumooniast. Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia (vt lõik 4.8).

Kopsuhaiguse nähtude (nt köha, palaviku ja düspnoe) teke koos kopsuinfiltreeritud viitava radioloogilise leiuga ning kopsufunktsiooni halvenemine koos neutrofiilide arvu suurenemisega võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) esialgsed sümptomid. Sel juhul tuleb arsti otsusel ravi alfaefbmalenogradiimiga katkestada ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Glomerulonefriit

G-CSFi (nt filgrastiim ja pegfilgrastiim) saavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidist. Glomerulonefriidi juhud lahenesid üldiselt pärast annuse vähendamist või G-CSFi ärajätmist. Soovitav on jälgida uriinianalüüside tulemusi.

Kapillaaride lekke sündroom

Pärast G-CSFi manustamist on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, turse ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel kujunevad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada tavapärast sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebend

Pärast alfaefbemalenograstiimi manustamist on teatatud splenomegalia üldiselt asümptomaatilistest juhtudest. Pärast G-CSFi manustamist on teatud põrnarebendi juhtudest, sealhulgas mõnest letaalsest juhust (vt lõik 4.8). Seepärast tuleb põrna suurust hoolikalt jälgida (nt kliinilise läbivaatusega, ultraheliuuringuga). Patsientidel, kellel tekib valu vasakul ülakõhus või öla piirkonnas, tuleb kaaluda põrnarebendi diagnoosi.

Trombotsütopeeniat ja aneemia

Ravi ainult alfaefbemalenograstiimiga ei hoi ära trombotsütopeeniat ega aneemiat, sest ettenähtud raviskeem hõlmab endiselt täisannuses müelosupressiivset keemiaravi. Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti. Eriti ettevaatlik tuleb olla juhul, kui mono- või kombinatsioonraviks manustatakse keemiaravimeid, mis põhjustavad teadaolevalt rasket trombotsütopeeniat.

Sirprakuline aneemia

Sirprakulisuse geenikandlusega või sirprakulise haigusseisundiga patsientidel on G-CSFi kasutamist seostatud sirprakuliste kriisidega (vt lõik 4.8). Seepärast peavad arstid sirprakulisuse geenikandlusega või sirprakulise haigusseisundiga patsientidele määrama alfaefbemalenograstiimi ettevaatusega ning selle ravimi võimaliku seose tõttu põrna suurenemise ja vasooklusiivse kriisiga peab arst tähelepanelikult jälgima asjakohaseid kliinilisi näitajaid ning laboratoorseid väärtusi.

Leukotsütoos

G-CSFi saavatel patsientidel on täheldatud leukotsüütide (*white blood cell*, WBC) arvu $100 \times 10^9/l$ või üle selle. Otseselt sellisest leukotsütoosi astmest tulenevaid kõrvaltoimeid ei ole registreeritud. Selline valgeliblede rohkus on mööduv, tekib tavaliselt 24...48 tundi pärast manustamist ja on kooskõlas selle ravimpreparaadi farmakodünaamilise toimega. Kliinilise toime ja võimaliku leukotsütoosi tõttu tuleb ravi ajal regulaarselt kontrollida leukotsüütide arvu. Kui pärast eeldatavat madalseisu on leukotsüütide arv suurem kui $50 \times 10^9/l$, tuleb ravimi kasutamine viivitamata katkestada.

Ülitundlikkus

G-CSFiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, sealhulgas allergiliste reaktsioonide tekkest pärast esmakordset või korduvat manustamist. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientidel tuleb ravi alfaefbemalenograstiimiga püsivalt lõpetada. Alfaefbemalenograstiimi ei tohi manustada patsientidele, kellel on anamneesis ülitundlikkus alfaefbemalenograstiimi suhtes. Ettevaatlik tuleb olla alfaefbemalenograstiimi kasutamisel patsientidel, kellel on anamneesis rasked allergilised reaktsioonid teiste G-CSFide suhtes, sest ristreaktsioonide riski ei saa välistada. Sel juhul tuleb alfaefbemalenograstiimi manustamisel lähtuda arsti otsusest ning hoolikalt kaaluda riske ja kasu. Tõsise allergilise reaktsiooni tekkides tuleb rakendada sobivat ravi ja patsienti mitme päeva jooksul hoolikalt jälgida.

Stevensi-Johnsoni sündroom

Ravi korral G-CSFiga on harvadel juhtudel teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Kui patsiendil on alfaefbemalenograstiimi kasutamise ajal tekkinud

Stevensi-Johnsoni sündroom, ei tohi sellel patsiendil ravi alfaefbemalenograstiimiga enam uuesti alustada.

Immunogeensus

Võimalik on immunogeensususe teke nagu kõikide terapeutiliste valkude puhul. Alfaefbemalenograstiimi vastaste antikehade tekkimise määr on üldiselt madal. Nagu kõigi bioloogiliste ravimite puhul tekivad ka nüüd ootuspäraselt seonduvad antikehad, kuid seni ei ole neid seostatud neutraliseeriva toimega.

Aortiit

Pärast G-CSFi manustamist on tervetel isikutel ja vähkkasvajatega patsientidel teatatud aortiidist. Tekkinud sümptomid olid muu hulgas palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt C-reaktiivne valk ja leukotsüütide arv) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafilisel (KT) uuringul ja üldiselt lahenes see pärast G-CSFi ärajätmist (vt ka lõik 4.8).

Müelodüsplastiline sündroom ning äge müeloidleukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Rinna- ja kopsuvähiga patsientidel on seostatud mõne G-CSFi (nt pegfilgrastiim) kasutamist keemia- ja/või kiiritusravi ajal müelodüsplastilise sündroomi ja ägeda müeloidleukeemia tekkega (vt lõik 4.8). Rinna- ja kopsuvähiga patsiente tuleb jälgida müelodüsplastilise sündroomi ning ägeda müeloidleukeemia nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud hoiatused

Ryzneuta ohutust ja efektiivsust vererakkude eellasrakkude mobiliseerimisel ei ole patsientidel ega tervetel doonoritel piisavalt uuritud.

Luukoe radioloogilistel uuringutel on mööduva positiivse leiuna täheldatud luuüdi suurenenud hematopoeetilist aktiivsust, mis on reaktsioon ravile kasvufaktoriga. Seda tuleb arvestada luukoe radioloogiliste uuringute tõlgendamisel.

Sorbitool

Ravim sisaldab 50 mg sorbitooli ühes süstlis. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Naatrium

Ravim sisaldab 20 mg annuses vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kummilateks

Süstli nõelakate sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateks), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude potentsiaalse tundlikkuse tõttu tsütotoksilise keemiaravi suhtes tuleb alfaefbemalenograstiimi manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi ja vähemalt 14 päeva enne järgmist keemiaravi annust. On tõestatud, et Ryzneuta ja keemiaravi samaaegne kasutamine (st samal päeval manustamine) tugevdab müelosupressiooni.

Võimalikke koostoimeid teiste hematopoeetiliste kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliinilistes uuringutes spetsiaalselt uuritud.

Võimalikku koostoimet liitiumiga, mis samuti soodustab neutrofiilide vabanemist, ei ole spetsiaalselt uuritud. Puuduvad tõendid, et selline koostoime oleks kahjulik.

Ryzneuta ohutust ja efektiivsust ei ole hilise müelosupressiooniga seotud keemiaravi (nt nitrosouuread) saavatel patsientidel hinnatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfaefbemalenograstiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kuigi loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3), ei tohi Ryzneutat kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Andmed alfaefbemalenograstiimi eritumisest rinnapiima on puudulikud. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või -ravi katkestamine/mittealustamine Ryzneutaga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kumulatiivses nädalaannuses, mis oli ligikaudu 2,2 korda suurem kui inimesele (kehapindala järgi) soovitatav annus, ei mõjutanud alfaefbemalenograstiim isas- ja emasrottide sigimismäitajaid ega fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ryzneuta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedam kõrvaltoime oli luuvalu (väga sage $\geq 1/10$). Sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) teatati seljavalust, liigesevalu ja jäsemevalu. Luu-lihaskonna valu oli üldiselt kerge kuni mõõdukas, mööduv ja allus enamikul patsientidest tavalistele valuvaigistitele.

Korduval alfaefbemalenograstiimi manustamisel tekkis tõsine angioödeem (aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Üldiselt asümptomaatilist splenomegaaliat esines aeg-ajalt. Pärast G-CSFi manustamist on teatatud põrnarebendist, sealhulgas mõnest letaalsest juhust (vt lõik 4.4).

Ravi ajal alfaefbemalenograstiimiga on aeg-ajalt tekkinud kopsudega seotud kõrvaltoimeid, nagu kopsuturse. Pärast G-CSFi manustamist on teatatud teistest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, sealhulgas interstitsiaalsest pneumooniast, kopsuinfiltmaatidest ja kopsufibroosist. Pärast G-CSFi manustamist on teatatud hingamispuudulikkuse või ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) juhtudest, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Üksikjuhtudel on G-CSFi kasutamist sirprakulisuse geenikandlusega või sirprakulise haigusseisundiga patsientidel seostatud sirprakuliste kriisidega (vt lõik 4.4).

Keemiaravi saavatel vähkkasvajaga patsientidel on pärast G-CSFi manustamist aeg-ajalt teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis ravi hilinemise korral võib olla eluohtlik; vt lõik 4.4 ja allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Alfaefbemalenograstiimi ohutust hinnati kliiniliste uuringute tulemuste põhjal. Kõrvaltoimed on rühmitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse klassifikatsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed		
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Herpesnakkus ²
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, splenomegalia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperglükeemia, vähenenud söögiisu
Närvisüsteemi häired		Peavalu ¹	Pearinglus, maitsehäired ² , lihaste spastilisus, perifeerne neuropaatia ² , somnolentsus
Silma kahjustused			Pisaravoolu suurenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus ¹	
Südame häired			Tahhükardia, palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired			Vaskuliit, kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuturse, ninaverejooks, suu- neeluvalu, kõha, düspnoe, ninakuivus
Seedetrakti häired		liveldus ¹ , kõhulahtisus ¹ , oksendamine ¹	Stomatiit, suukuivus, düspepsia, kõhuvalu, düsfaagia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Alopeetsia, urtikaaria ¹ , allergiline dermatiit, lööve, dermatiit, erüteem, toksiiline nahalööve, makulopapuloosne lööve, sügelus, ekseem, nahakuivus, nahakahjustus, angioödeem, külm higi, ööine higistamine, onühhalgia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Luuvalu	Seljavalu, artralgia, jäsemevalu	Müalgia, osteoartropaatia, lihas-luukonna ebamugavustunne, kaelavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia ¹ , väsimus ¹ , palavik ¹	Süstekoha reaktsioonid ² , perifeerne turse, külmavärinad, janutunne
Uuringud		Leukotsüütide arvu suurenemine ¹ , alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine ¹ , aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine ¹	Neutrofiilide arvu suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi sisalduse suurenemine, kehakaalu tõus
Sageduskategooriat hinnati neljas kliinilises uuringus Ryzneutat saanud 488 patsiendi andmetel põhinevate statistiliste arvutustega.			
¹ Vt allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.			
² Hõlmab mitut kõrvaltoime terminit.			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Keemiaravi saavatel patsientidel täheldati sageli iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, asteeniat, väsimust, püreksiat, peapööritust ja peavalu.

Pärast ravi alfaefbemenogradiimi teatati ühest tõsisest urtikaaria juhust.

Pärast ravi alfaefbemenogradiimi teatati sageli leukotsüütide arvu suurenemisest. Pärast G-CSFi manustamist on teatatud leukotsütoosist (valgeliblede arv $> 100 \times 10^9/l$) (vt lõik 4.4).

Pärast tsütotoksilist keemiaravi alfaefbemenogradiimi saanud patsientidel on sageli teatatudalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisalduse suurenemisest. See suurenemine on mööduv ja näitajad taastuvad ravieelsetele väärtustele.

Teatud kõrvaltoimeid ei ole alfaefbemenogradiimi kliinilistes uuringutes veel täheldatud, aga valitseb üldine seisukoht, et need tulenevad G-CSFist ja selle derivaatidest, näiteks järgmised.

Epidemioloogilises uuringus on rinna- ja kopsuvähiga patsientidel seoses mõne G-CSFi kasutamisega keemia- ja/või kiiritusravi ajal täheldatud suurenenud riski müelodüsplastilise sündroomi ning ägeda müeloidleukeemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Pärast G-CSFi manustamist on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest (vt lõik 4.4).

Pärast G-CSFi manustamist on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, turse ja hemokontsentratsioon. Üldjuhul tekkis kapillaaride lekke sündroom patsientidel, kellel oli kaugelarenenud vähkkasvaja, sepsis, kes said mitut keemiaravimit või kellele tehti aferees (vt lõik 4.4).

Pärast G-CSFi manustamist võib tekkida aortiit (vt lõik 4.4).

Pärast G-CSFi manustamist võib tekkida Stevensi-Johnsoni sündroom või Sweeti sündroom (äge febriline neutrofiilne dermatoos) (vt lõik 4.4).

Pärast G-CSFi manustamist võib tekkida glomerulonefriit (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üks isik, kellele keemiaravi tsükli ajal manustati 40 mg alfaefbemenogradiimi (20 mg süst kahel järjestikusel päeval), teatas kõrvaltoimetest, mis olid samasugused kui alfaefbemenogradiimi väiksemaid annuseid saanud isikutel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid; ATC-kood: L03AA18

Toimemehhanism

Inimese granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (*granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF*) on glükovalk, mis reguleerib neutrofiilide teket ja vabanemist luuüdist.

Farmakodünaamilised toimed

Alfaefbemalenograstiim on rekombinantne liitvalk, mis sisaldab G-CSFi, 16 aminohappega vahelüli ja inimese IgG2 Fc osa. Lahuses moodustab alfaefbemalenograstiim kovalentsidemetega dimeerid (disulfiidsidemed Fc osade vahel) ja sellel on immunoglobuliini struktuuriga sarnanev struktuur. Väiksema neerukliirensi tõttu on alfaefbemalenograstiim G-CSFi püsivam vorm.

Alfaefbemalenograstiimi ja teiste G-CSFide toimemehhanismid on identsed, need kutsuvad 24 tunni jooksul perifeerses veres esile neutrofiilide arvu märgatava suurenemise, millega kaasneb monotsüütide ja/või lümfotsüütide arvu vähenemine.

Nagu näitavad kemotaktilise ja fagotsütaarse funktsiooni katsed, on G-CSFi toimet produtseeritud neutrofiilidel normaalne või parem funktsioon. G-CSFi nagu teistelgi hematopoeetilistel kasvufaktoritel on *in vitro* ilmnenud inimese endoteelirakke stimuleerivad omadused. G-CSF võib *in vitro* soodustada müeloidsete rakkude, sealhulgas pahaloomuliste rakkude kasvu, samasugust toimet võib *in vitro* täheldada ka mõnede mittemüeloidsetele rakkudele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ühes randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus, kus osalesid rinnanäärmevähiga patsiendid, hinnati alfaefbemalenograstiimi toimet neutropeenia kestusele ja febrilse neutropeenia esinemusele pärast keemiaraviskeemi, millega seoses on febrilse neutropeenia esinemus 30...40% (dotsetakseel 75 mg/m² ja doksorubiin 60 mg/m² iga 3 nädala järel, 4 tsükli). Sada kakskümmend kaks (122) patsienti randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama kas ühte 20 mg annust alfaefbemalenograstiimi või platseebot, mis manustati 1. tsükli ligikaudu 24 tundi (2. päeval) pärast keemiaravi; 2. kuni 4. tsükli said kõik osalejad alfaefbemalenograstiimi. Esmane tulemusnäitaja, 4. astme neutropeenia keskmine kestus 1. tsükli, oli alfaefbemalenograstiimi rühma randomiseeritud patsientidel väiksem kui platseebot saanud rühmal (1,3 päeva *versus* 3,9 päeva, $p < 0,001$) nagu ka febrilse neutropeenia esinemus (5% *versus* 26%, ($p < 0,001$)). Kooskõlas febrilse neutropeenia vähenemisega oli alfaefbemalenograstiimi rühmas 1. tsükli platseeboga võrreldes väiksem ka intravenoosete infektsioonivastaste ravimite kasutamine (4% *versus* 18%).

Veel võrreldi kahes randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus alfaefbemalenograstiimi (manustatud 20 mg annusena üks kord tsükli) kas üks kord tsükli manustatud pegfilgrastiimiga ($n = 393$) või üks kord ööpäevas manustatud filgrastiimiga ($n = 239$) neutropeenia kestuse ja febrilse neutropeenia esinemuse vähendamisel rinnanäärme vähkkasvajaga patsientidel, kes said müelosupressiivset keemiaravi. Pegfilgrastiimi võrdlusrühmas said metastaatilise või mittemetastaatilise rinnavähiga patsiendid raviskeemi dotsetakseeli ja tsüklofosfamiidiga. Selles uuringus oli nii alfaefbemalenograstiimi kui ka pegfilgrastiimi rühmas 4. astme neutropeenia kestus 1. tsükli 0,2 päeva (erinevus 0,0 päeva, 95% usaldusvahemik -0,1; 0,1). Kogu uuringu kestel oli alfaefbemalenograstiimiga ravitud patsientidel febrilse neutropeenia esinemus 3,0% ja pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel 0,5% (erinevus 2,5%, 95% usaldusvahemik 7,3%, 12,4%). Filgrastiimi võrdlusrühmas (mediaan 8 igapäevast annust) said mittemetastaatilise rinnavähiga patsiendid raviskeemi epirubiini ja tsüklofosfamiidiga. Selles uuringus oli 4. astme neutropeenia kestus 1. tsükli alfaefbemalenograstiimi rühmas 0,3 päeva ja filgrastiimi rühmas 0,2 päeva (erinevuse mediaan 0,0 päeva, 95% usaldusvahemik -0,0; 0,0). Kogu uuringu kestel oli alfaefbemalenograstiimiga ravitud patsientidel febrilse neutropeenia esinemus 0,8% ja filgrastiimiga ravitud patsientidel 1,7% (erinevus -0,8%, 95% usaldusvahemik -4%, 2%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ryzneutaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta keemiaravi-tekkelise neutroopenia ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast alfaefbemalenograstiimi subkutaanset süstimist tekib maksimaalne seerumikontsentratsioon 36 tundi (minimaalne ja maksimaalne: 6...96 tundi) pärast manustamist ja alfaefbemalenograstiimi seerumikontsentratsioon püsib pärast müelosupressiivset keemiaravi tekkiva neutroopenia ajal.

Jaotumine

Näiline jaotusruumala on vahemikus 395...5679 ml/kg.

Biotransformatsioon

Eeldatavasti metaboliseerub alfaefbemalenograstiim katabolismiradade vahendusel väikesteks peptiidideks.

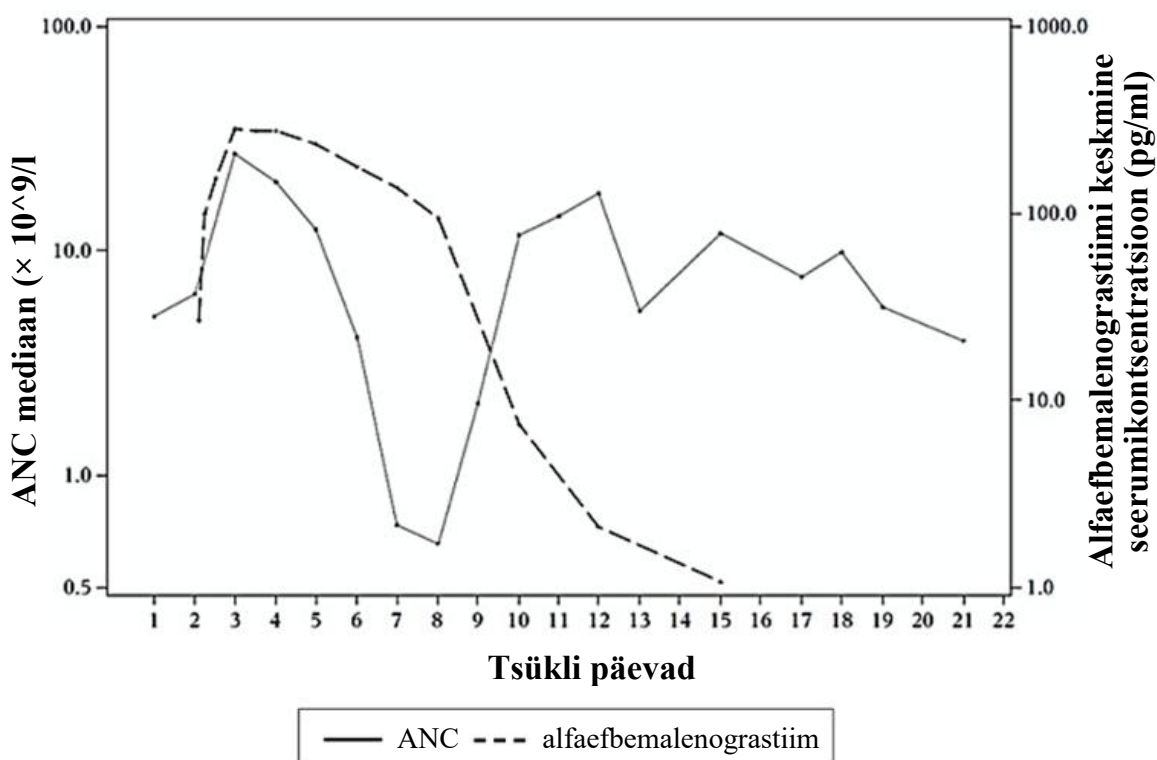
Eritumine

Alfaefbemalenograstiim paistab erituvat peamiselt neutrofiilide vahendatud kliirensi teel, mis suuremate annuste korral küllastub. Kooskõlas isereguleeruva kliirensi mehhanismiga toimub neutrofiilide arvu taastumisel alfaefbemalenograstiimi seerumikontsentratsiooni kiire vähenemine (vt joonis 1). Pärast subkutaanset manustamist oli ravimi poolväärtusaeg vahemikus 19...84 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 30...360 µg/kg oli alfaefbemalenograstiimi farmakokineetika mittelineaarne ja ajast sõltuv.

Joonis 1. Alfaefbemalenogradiimi seerumikontsentratsiooni ja neutrofiilide absoluutarvu (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) mediaanide profiil keemiaravi saanud patsientidel pärast ühte süsti annuses 320 µg/kg



Kuna alfaefbemalenogradiimi kliirens toimub neutrofiilide vahendusel, siis neeru- ega maksakahjustus ei mõjuta eeldatavasti selle farmakokineetikat (vt lõik 4.2).

Eakad

Piiratud andmed viitavad, et alfaefbemalenogradiimi farmakokineetika eakatel (> 65 aasta) on samasugune kui täiskasvanutel.

Lapsed

Andmed alfaefbemalenogradiimi farmakokineetika kohta lastel puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse mittekliinilistes uuringutes on ilmnenud ootuspärased farmakoloogilised toimed, sealhulgas leukotsüütide arvu suurenemine, müeloidsete rakkude hüperplaasia luuüdis, ekstramedullaarne hematopoees ja põrna suurenemine.

Tiinuse ajal subkutaanset alfaefbemalenogradiimi saanud rottide ega küülikute (kumulatiivsed annused vastavalt ligikaudu 2,6 ja 0,7 korda suuremad kui inimesele soovitatav annus) järglastel kõrvaltoimeid ei täheldatud. Teiste G-CSFidega tehtud sarnased uuringud küülikutel on näidanud embrüofetaalset toksilisust (loodete hukku) kumulatiivsete annuste juures, mis on ligikaudu 4 korda suuremad inimesele soovitatavast annusest; seda ei täheldatud tiinetel küülikutel, kellel jäi ekspositsioon inimesele soovitatava annuse piiresse. Rottidega tehtud uuring näitas, et subkutaanselt manustatud alfaefbemalenogradiim ei mõjutanud sigimisnäitajaid, fertiilsust, innatsükli, paaritumisperioodi ja kopulatsiooni ega emakasisest elumust. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaatrihüdraat
Jää-äädikhape
Sorbitool (E 420)
Polüsorbaat 20
Edeethape (EDTA)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Ryzneutat tohib toatemperatuuril (kuni 30 °C) hoida maksimaalselt kuni 48 tundi. Kui Ryzneutat on toatemperatuuril hoitud üle 48 tunni, tuleb see ära visata.

Mitte lasta külmuda. Juhuslik kokkupuude miinuskraadidega lühema aja vältel kui 24 tundi ei kahjusta Ryzneuta stabiilsust.

Hoida süstel väliskarbis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kummist punnkorgiga, roostevabast terasest nõela ja nõelakattega süstel (I tüüpi klaas).

Süstli nõelakate sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateks), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone (vt lõik 4.4).

Ühes süstlis on 1 ml süstelahust.

Pakendis on üks süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ryzneuta lahust tuleb enne manustamist kontrollida osakeste leidumise suhtes. Süstida tohib ainult selget ja värvitut lahust.

Mitte loksutada. Liigne loksutamine võib põhjustada alfaefbemalenograstiimi agregatsiooni, mille tagajärjel muutub ravim bioloogiliselt inaktiivseks.

Enne süstimist tuleb süstlil lasta ligikaudu 30 minuti jooksul toatemperatuurini soojeneda.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1793/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. märts 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKENDI (PAPPKARBI) ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ryzneuta 20 mg süstelahus
alfaefbemalenograstiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 20 mg alfaefbemalenograstiimi 1 ml süstelahuses.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, sorbitool (E 420), polüsorbaat 20, edeethape, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Ainult subkutaanseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida süstel väliskarbis valguse ees kaitstult.
Mitte lasta külmuda. Mitte loksutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1793/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ryzneuta

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SÜSTLI BLISTERPAKEND (ALUS)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ryzneuta 20 mg süstelahus
alfaefbemalenograstiim

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Fisiopharma S.r.l.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ryzneuta 20 mg süstevedelik
alfaefbemalenograstiim
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Subkutaanne

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ryzneuta 20 mg süstelahus süstlis alfaefbemalenograstiim

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ryzneuta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ryzneuta kasutamist
3. Kuidas Ryzneutat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ryzneutat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ryzneuta ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ryzneuta ja milleks seda kasutatakse

Ryzneuta toimeaine on alfaefbemalenograstiim. Alfaefbemalenograstiim on valk, mida toodetakse laboris rakkudel. See kuulub valkude rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks.

Alfaefbemalenograstiim on väga sarnane organismis tekkiva kehaomase valguga, mida nimetatakse granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaks faktoriks. See on valk, mis osaleb luuüdis valgeliblede ehk leukotsüütide tootmises. Valgelibled aitavad organismil nakkustega võidelda, aga keemiaravi võib valgeliblede hulka organismis vähendada. Kui veres on liiga vähe valgeliblesid, ei suuda organism bakteritega võidelda ja see võib suurendada nakkuste riski.

Ryzneutat kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kes saavad vähkkasvaja vastast ravi, mida nimetatakse keemiaraviks. Ryzneutat manustatakse selleks, et:

- lühendada neutropeeniat (valgeliblede vähesus) kestust;
- vähendada febrilise neutropeeniat (valgeliblede vähesus koos palavikuga) tekkimise võimalust. Neutropeenia ja febrilne neutropeenia võivad tekkida siis, kui kasutatakse kiiresti paljunevaid rakke hävitavaid ravimeid, nagu keemiaravi.

Kuidas Ryzneuta toimib

Ryzneuta toimib, aidates luuüdil toota rohkem valgeliblesid, mis aitavad organismil nakkustega võidelda.

2. Mida on vaja teada enne Ryzneuta kasutamist

Ryzneutat ei tohi kasutada

- kui olete alfaefbemalenograstiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui see käib teie kohta, ei tohi teile Ryzneutat manustada. Kui te pole kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ryzneuta kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on hiljuti olnud tõsine kopsunakkus, vedelik kopsus, kopsukoe põletik (interstitsiaalne kopsuhaigus) või kõrvalekalded rindkere röntgeniülevõttel (kopsuinfiltatsioon);
- kui teil on muutunud verepilt (nt valgeliblede vähesus või aneemia) või trombotsüütide vähesus, mille tõttu on vere hüübivus halvenenud – arst võib teid hoolikamalt jälgida;
- kui teil on sirprakuline aneemia – arst võib teie seisundit hoolikamalt jälgida;
- kui teil on lateksiallergia – süstli nõelakate võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta (või kui te ei ole selles kindel), pidage enne Ryzneuta kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ravi ajal Ryzneutaga tuleb teil olla tähelepanelik järgmiste nähtude ja sümptomite suhtes:

- vererõhu langus (nagu nõrkus ja minestustunne), hingamisraskused, näo turse, naha punetus ja õhetus, nahalööve ning sügelevad kohad nahal – need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud;
- köha, palavik ja hingamisraskused – need võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDSi) nähud;
- paistetus või tursed, tavalisest harvem urineerimine, raske hingamine, kõhu paistetus ja täistunne ning üldine väsimus – need võivad olla kapillaaride lekkide sündroomi (seisund, mille korral hakkab väikestest veresoontest lekkima vedelikku) nähud;
- valu vasakul pool ülakõhus või valu õlanuki piirkonnas – need võivad olla põrnaprobleemide (põrna suurenemine, põrnarebend) nähud;
- palavik, kõhuvalu, üldine ebamugavustunne, seljavalu – need võivad olla aordipõletiku nähud.

Kui täheldate endal ükskõik millist nimetatud kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe oma arstile. Te võite vajada kiiret arstiabi.

Vere- ja uriinianalüüsid

Arst teeb teile regulaarselt vere- ja uriinianalüüse, sest sellised ravimid nagu Ryzneuta võivad kahjustada neerudes paiknevaid väikseid filtreid (neerupäsmakesi).

Verevähki risk

Kui teil tekib verevähk, nagu krooniline müeloidleukeemia, äge müeloidleukeemia või müelodüsplastiline sündroom, või kui teil on tõenäosus verevähki tekkeks, siis ei tohi teile Ryzneutat manustada, välja arvatud juhul, kui arst seda vajalikuks peab.

Kui ravim ei toimi korralikult

Kui ravim ei toimi enam nii hästi kui peaks, uurib teie arst selle põhjust. See võib tähendada, et teie organismis on tekkinud antikehad, mis takistavad ravimi toimet.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja alla 18 aasta vanustele noorukitele, sest veel ei teata, kas see on selles vanuserühmas ohutu ning efektiivne.

Muud ravimid ja Ryzneuta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Ryzneutat ei tohi kasutada raseduse ajal. Sellega võivad kaasneda riskid lootele. Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasestumisvastased meetodid naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Ryzneutaga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas Ryzneuta eritub rinnapiima. Öelge oma arstile, kui te last imetate või kavatsete imetada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mittealustamine Ryzneutaga tuleb arstil otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ryzneuta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ryzneuta sisaldab sorbitooli (E 420), naatriumi ja lateksit

Ravim sisaldab 50 mg sorbitooli ühes 20 mg annuses.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 20 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Süstli nõelakate sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateks), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Ryzneutat kasutada

Kuidas teile Ryzneutat manustatakse

Kasutage Ryzneutat alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravim süstitakse naha alla (subkutaanne süst).

Ryzneuta süstimine ise

Teie arst võib otsustada, et teil on mugavam Ryzneutat ise süstida. Teie arst või õde näitab teile, kuidas ennast süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te ei ole saanud väljaõpet.

Täiendavate juhiste saamiseks selle kohta, kuidas endale Ryzneutat süstida, lugege palun selle infolehe lõpus olevat lõiku.

Ärge raputage Ryzneutat tugevalt, kuna see võib mõjutada ravimi toimet.

Kui palju ja kui sageli Ryzneutat manustatakse

Soovitatav annus on üks 20 mg süst, mis tehakse iga keemiaravi tsükli lõpus vähemalt 24 tundi pärast selle tsükli viimast keemiaravi annust.

Kui te kasutate Ryzneutat rohkem, kui ette nähtud

Teil võivad tekkida sarnased kõrvaltoimed nagu siis, kui olete kasutanud soovitatavat annust. Kui te kasutate Ryzneutat rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Ryzneutat süstida

Kui te süstite ennast ise ja olete Ryzneuta annuse unustanud, võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal peate järgmise annuse süstima.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad järgmised sümptomid.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest sümptomitest, rääkige sellest kohe oma arstile või öele.

- Reaktsioonid, nagu tõsised allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaksia ja angioödeem (lööve, nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo turse).
- Valu vasakul pool ülakõhus või valu vasakus õlas võivad olla põrna suurenemise ja põrnarebendi sümptomid, viimane võib lõppeda surmaga.
- Köha, raske või valulik hingamine, ärevus ja rahutus võivad olla kopsuhaiguste nähud, nagu kopsuturse, interstitsiaalne kopsupõletik, kopsuinfektsioonid, kopsufibroos, hingamispuudulikkus ja ägeda respiratoorse distressi sündroom.
- Paistetus või tursed, millega võib kaasneda tavalisest harvem urineerimine, raske hingamine, kõhu paistetus ja täisunne ning üldine väsimus. Need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti. Need võivad olla kapillaaride lekke sündroomi sümptomid. See on seisund, mille korral väikestest veresoontest hakkab kehasse lekkima vedelikku ja mis vajab kiiret arstiabi.

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- luuvalu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- seljavalu, liigesevalu, jäsemevalu
- iiveldus
- oksendamine
- kõhulahtisus
- väsimustunne
- nõrkustunne või üldine haiglane tunne
- palavik
- peapööritus
- peavalu
- muutused vereanalüüsides:
 - valgeliblede rohkus
 - alaniini aminotransferaasi (ALAT) suur sisaldus
 - aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) suur sisaldus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- herpesnakkus
- isutus
- pearinglus
- maitsetundlikkuse häire
- lihasespasm
- tuimus-, torkimis- või põletustunne (perifeerne neuropaatia)
- uimasus
- silmade vesisus
- väga kiired südamelöögid
- kuumahood
- vaskuliit (naha veresoonte põletik)
- ninakuivus, ninaverejooks
- suu- või neeluvalu
- köha
- hingamisraskused
- suulimaskesta põletik (stomatiit)
- suukuivus

- seedimisprobleemid (nt kõrvetised)
- kõhuvalu
- neelamisprobleemid
- juuste väljalangemine (alopecia)
- nahareaktsioonid, nagu lööve, sügelus, kublaid, punetavad laigud, villid, sõlmekesed, ekseem, nahakuivus
- külm higi
- öine higistamine
- küünevalu
- lihasevalu
- kaelavalu
- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas süstekoha punetus, valu, sügelus
- vedelikupeetus, mis põhjustab sääre ja labajalgade või labakäte paistetust (perifeersed tursed)
- külmavärinad
- janu
- kehakaalu tõus
- muutused vereanalüüsides:
neutrofiilide (teatud tüüpi valgeliblede) rohkus
neutrofiilide vähesus
valgeliblede vähesus
hemoglobiini vähesus (aneemia)
trombotsüütide vähesus
vere suur glükoosisisaldus
suur kreatiniinisaldus (neerutalitluse näitaja)
gammaglutamüüli transferaasi (maksaensüümi) suur sisaldus

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud sarnaste ravimitega, aga mitte veel Ryzneutaga

- verehaigused (müelodüsplastiline sündroom või müeloidleukeemia)
- sirprakulised kriisid sirprakulise aneemiaga patsientidel
- aordi (suur veresoon, mis viib verd südamest mujale kehasse) põletik
- Stevensi-Johnsoni sündroom, mis võib avalduda kehatüvele tekkivate punakate märklauakujuliste või ümmarguste laikudena, mille keskosas on sageli villid, naha koorumisena, haavanditena suuõõnes, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades ning millele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid
- Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos), mis avaldub palaviku ja nahapinnast kõrgemate ploomivärvi valulike kolletena jäsemetel ning mõnikord näol ja kaelal, aga oma osa võib olla ka muudel teguritel
- neerudes paiknevate väikeste filtrite kahjustus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ryzneutat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Võite Ryzneuta külmkapist välja võtta ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 30 °C) mitte kauem kui 2 päeva. Kui Ryzneuta on külmkapist välja võetud ja see on soojenenud toatemperatuurini (kuni 30 °C), tuleb see 2 päeva jooksul ära kasutada või ära visata.

Mitte lasta külmuda. Kui Ryzneuta on üks kord juhuslikult külmunud olnud vähem kui 24 tundi, tohib seda kasutada.

Hoida süstel väliskarbis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et lahus on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ryzneuta sisaldab

- Toimeaine on alfaefbemenogradiim. Üks süstel sisaldab 20 mg alfaefbemenogradiimi 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, sorbitool (E 420), polüsorbaat 20, edethape (EDTA) ja süstevesi. Vt lõik 2, „Ryzneuta sisaldab sorbitooli (E 420), naatriumi ja lateksit“.

Kuidas Ryzneuta välja näeb ja pakendi sisu

Ryzneuta on läbipaistev värvitu süstelahus (süstevedelik) klaasist süstlis (20 mg / 1 ml), millel on roostevabast terasest fikseeritud nõel ja nõelakate.

Pakendis on 1 süstel.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Saksamaa

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
D-01309 Dresden
Telefon: +49 35 133 633
Faks: +49 35 1336 3440
E-post: info@apogepha.de

Austria

Astro Pharma GmbH

Allerheiligenplatz 4

A-1200 Wien

Telefon: +43 (1) 979 9860

Faks: +43 (1) 979 2540

E-post: office@astropharma.at

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

RYZNEUTA kasutusjuhend

Kasutusjuhend Ryzneuta 20 mg süstelahus süstlis alfaefbmalenograstiim Subkutaanne süstevedelik

See infoleht sisaldab teavet, kuidas Ryzneutat süstida. Palun lugege see enne Ryzneuta kasutamist hoolikalt läbi.

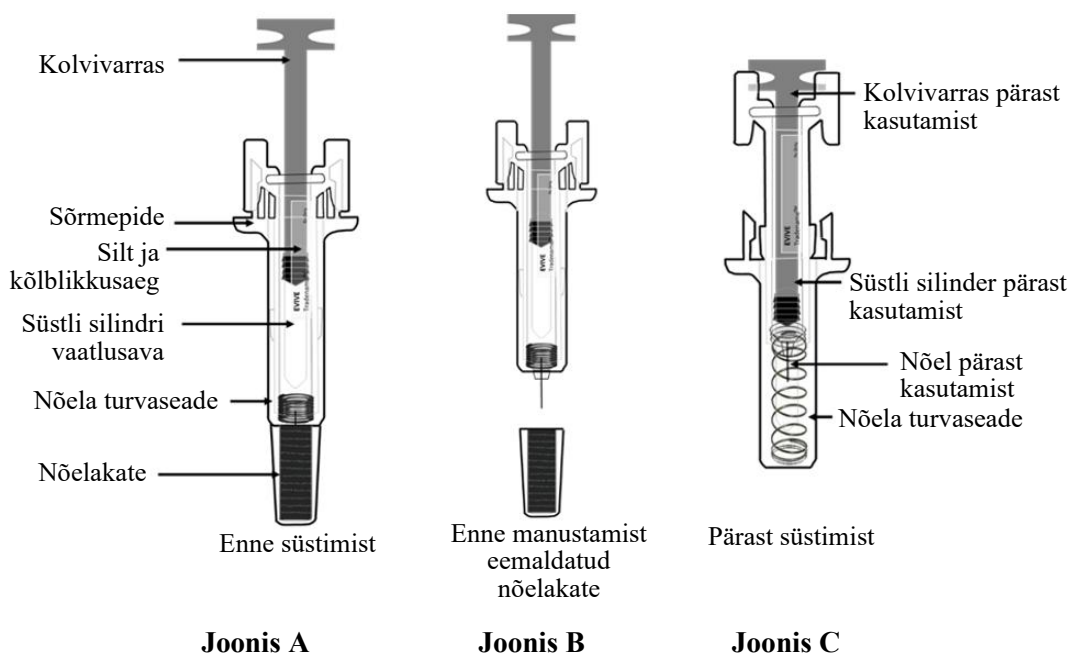
On oluline, et te ei ürita ise süstida, kui te ei ole saanud vastavat väljaõpet oma arstilt, õelt või apteekrilt. Kui teil on küsimusi süstimise kohta, pöörduge abi saamiseks oma arsti, õe või apteekri poole.

Kuidas näeb välja Ryzneuta süstel

Joonis A. Uus süstel koos nõelakattega.

Joonis B. Uus süstel nõelakatteta.

Joonis C. Kasutatud süstel, näha on aktiveeritud turvaseade.



Tähtis! Enne süstimise alustamist

- Ryzneuta on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks (süstida tuleb otse naha all paiknevasse rasvkoesse).
- Hoidke Ryzneutat laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Enne süstimist tuleb süstlil lasta ligikaudu 30 minuti jooksul toatemperatuurini soojeneda.
- Nõel on kaetud halli nõelakattega, mis tuleb enne süstimist ära võtta (vt **joonis B**).
- Nõelakate sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateks). Kui olete lateksi suhtes allergiline, ei tohi te Ryzneutat kasutada.
- Süstlil on nõela turvaseade, mis aktiveerub pärast süstimist ja katab nõela. Nõela turvaseade kaitseb nõelatorkevigastuste eest (vt **joonis C**).
- Visake kasutatud süstlid kohe pärast süstimise lõpetamist torkekindlasse, ühekordselt kasutatavasse teravate esemete konteinerisse. Vt juhendi lõpus lõik „Ryzneuta kõrvaldamine“.

Ettevaatust!

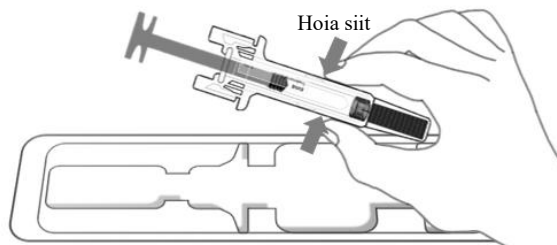
- × Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli sildil.
- × Ärge loksutage süstlit.
- × Ärge korduskasutage süstlit.
- × Ärge võtke süstlilt halli nõelakatet ära enne, kui olete valmis süstima.
- × Ärge kasutage süstlit, kui karp on avatud või kahjustatud.
- × Ärge haarake kolvivarrest.
- × Ärge kasutage süstlit, kui see on kõvale pinnale pillatud. Süstel võib olla katki, isegi kui see välja ei paista. Kasutage uut süstlit.
- × Ärge libistage läbipaistvat turvaseadet üle nõela enne süstimist. See aktiveerib ehk lukustab läbipaistva turvaseadme. Kui see juba on lukustatud, kasutage teist süstlit, mille turvaseade on aktiveerimata ja mis on kasutusvalmis.

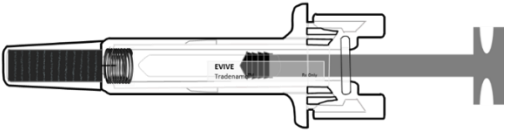
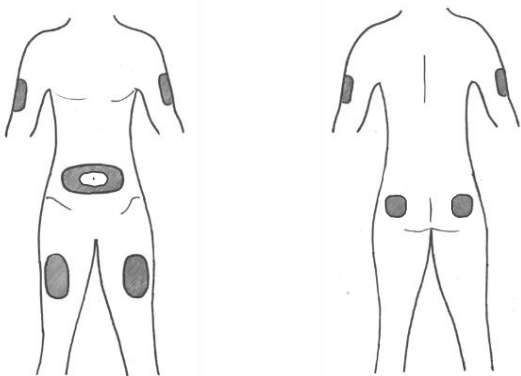
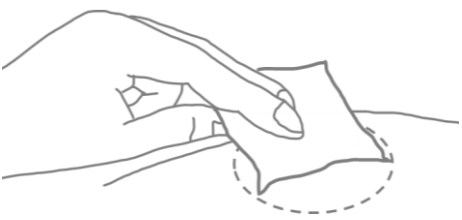
Süstimiseks vajalikud vahendid

- Üks Ryzneuta süstel
- Alkoholilapike
- Vati- või marlitampoon
- Plaaster
- Teravate esemete konteiner, vt juhendi lõpus lõik „Ryzneuta kõrvaldamine“

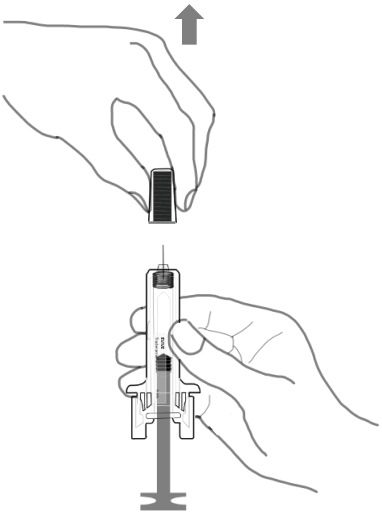
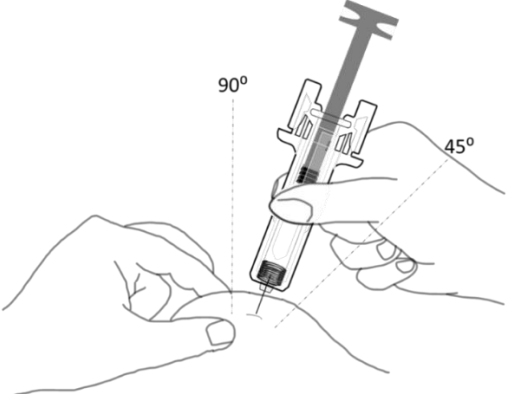
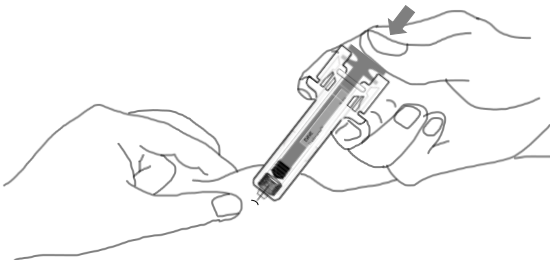
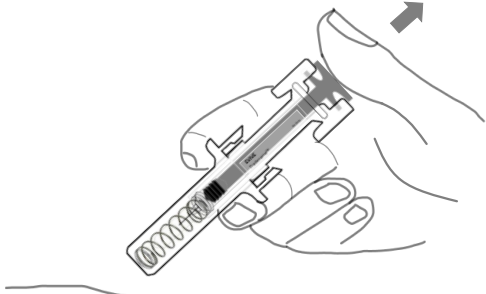
Ryzneuta süstimiseks ettevalmistamine

1.	Võtke Ryzneuta karp külmkapist välja. Võtke süstli alus karbist välja ja asetage puhtale tasasele tööpinnale. Laske süstlil enne süstimist ligikaudu 30 minuti jooksul toatemperatuurini soojeneda. × Ärge soojendage süstlit soojusallikate abil ega jätke seda otsese päikesevalguse kätte.
2.	Pange puhtale hästivalgustatud pinnale kõik vajalikud vahendid. • Ryzneuta • Alkoholilapike • Vati- või marlitampoon • Plaaster • Teravate esemete konteiner või muu kohalikele nõuetele vastav mahuti 
3.	Süstli aluse avamiseks tõmmake aluselt kate ära. Süstli aluselt tõstmiseks haarake läbipaistvast nõela turvaseadmest, nagu joonisel on näidatud. Ohutuse tagamiseks toimige järmiselt. × Ärge haarake kolvivarrest × Ärge haarake hallist nõelakattest × Ärge loksutage × Ärge eemaldage süstlalt korki enne, kui olete süstimiseks valmis



4.	Kontrollige ravimit ja süstlit. Veenduge, et ravim süstlis oleks läbipaistev, värvitu ega sisaldaks osakesi. × Ärge kasutage süstlit: - kui ravim on hägune, selle värvus on muutunud või kui see sisaldab osakesi; - kui süstli mis tahes osa on mõranenud või katki; - kui see on maha kukkunud; - kui hall nõelakate on puudu või ei ole kindlalt kinni; - kui sildile märgitud kõlblikkusaeg on möödas. Kõigil nimetatud juhtudel kasutage uut süstlit.	
Süstekoha ettevalmistamine		
5.	Valige süstekoht, nagu on näidatud paremal oleval joonisel (halliga tähistatud piirkond). Süstimiseks sobib: - reis, - kõhupiirkond (välja arvatud 5 cm naba ümber), - tuhara ülemine välimine piirkond (ainult siis, kui keegi teine teile süsti teeb), - õlavarre välimine piirkond (ainult siis, kui keegi teine teile süsti teeb). Kui tahate kasutada sama süstepiirkonda (nt reit või õlavart), kasutage kindlasti teist süstekohta kui eelmisel süstimisel. × Ärge süstige piirkonda, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav või kõva. × Ärge süstige armide ega venitusarmidega piirkondadesse.	
6.	Peske käed vee ja seebiga korralikult puhtaks. Puhastage süstekoht alkoholilapikesega. Laske nahal kuivada. × Ärge lehvitage puhastatud naha kohal ega puhuge sellele. × Ärge puudutage seda piirkonda enne süstimist uuesti.	

Ryzneuta süstimine

7.	Hoidke süstlit turvaseadmest. Tõmmake nõelakate ära ettevaatlikult, otse ja suunaga endast eemale. Hoidke käed kogu aeg nõelast eemal. × Ärge keerake ega painutage halli nõelakatet. × Ärge hoidke süstlit kolvivardast. × Ärge pange halli nõelakatet süstlile tagasi. Visake hall nõelakate olmeprügisse või teravate esemete konteinerisse.	
8.	Moodustage süstekohal nahast kahe sõrme abil volt, et tekiks kindel pind. • Hoidke nahka voltis. Sisestage nõel nahka 45°...90° nurga all. Tähtis! Lihasesse süstimise vältimiseks hoidke süstimise ajal nahka voltis. Ärge puudutage süstekohta.	
9.	Vajutage sinine kolvivarras aeglase ja pideva survega alla, kuni see jõuab põhjani. • Täisannuse süstimiseks tuleb kolvivarras lõpuni alla vajutada.	
10.	Kui kogu annus on manustatud, vajutage turvaseadme aktiveerimiseks edasi. Tõstke põial aeglaselt kolvivarrelt, kuni turvaseade on täielikult aktiveeritud. • Nõel tõmbub automaatselt nahast välja süstli silindrisse. • Seade lukustub paika ja katab nõela. × Ärge proovige nõela väljatoomiseks kolvivardale vajutada.	

11.	Kui nõel on välja tõmmatud, kontrollige süstli silindrit. - Kui süstli silindris paistab veel ravimit olevat, siis see tähendab, et täisannus ei ole manustatud. Kontrollige süstekohta. - Kui süstekohas on verd, suruge süstekohale vati- või marlitampoon. - Vajaduse korral asetage süstekohale plaaster. × Ärge hõõruge süstekohta. Kasutage iga süstalt ainult ühe süste tegemiseks. Kui teil on probleeme, küsige abi ja nõu oma arstilt või meditsiiniõelt.
Ryzneuta kõrvaldamine	
12.	Pange kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse. Hoidke kasutatud süstlaid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. × Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.
13.	Kasutatud süstal tuleb kõrvaldada vastavalt kohalikele nõuetele. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad keskkonda kaitsta