

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ryzneuta 20 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 20 mg d'efbémalénograstim alfa* par millilitre de solution injectable. La concentration est de 20 mg/mL.

*Protéine de fusion Fc recombinante humaine du facteur de croissance de la lignée granulocytaire, dérivée de cultures cellulaires de mammifères.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine (pégylée ou non-pégylée) de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Excipient à effet notoire :

Chaque seringue préremplie contient 50 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution injectable limpide et incolore en seringue préremplie

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Ryzneuta est indiqué pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients adultes traités par chimiothérapie cytotoxique pour un cancer (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ryzneuta doit être administré par et sous la surveillance d'un médecin expérimenté en oncologie et/ou hématologie.

Posologie

Une dose de 20 mg (une seule seringue préremplie) de Ryzneuta est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun changement de dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris chez ceux présentant une insuffisance rénale en phase terminale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ryzneuta chez les enfants n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ryzneuta est destiné à un usage sous-cutané. Il est fourni sous forme de seringue préremplie pour administration manuelle.

Les injections doivent être administrées dans la cuisse, l'abdomen, la fesse ou le bras.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

Croissance de cellules cancéreuses

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) peut stimuler la croissance de cellules myéloïdes *in vitro* et des effets semblables peuvent être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

La sécurité et l'efficacité de l'efbémalénogristim alfa n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique, une leucémie myéloïde chronique ou une leucémie myéloïde aiguë. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez ces patients.

La sécurité et l'efficacité de l'efbémalénogristim alfa n'ont pas été étudiées chez les patients recevant une dose élevée de chimiothérapie. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-dessus des schémas posologiques établis.

Événements indésirables pulmonaires

Des réactions indésirables pulmonaires, en particulier la pneumonie interstitielle, ont été signalées après l'administration du facteur de croissance de la lignée granulocytaire. Les patients présentant des antécédents récents d'infiltrats pulmonaires ou de pneumonie peuvent présenter un risque plus élevé (voir rubrique 4.8).

L'apparition de symptômes pulmonaires tels que la toux, la fièvre et la dyspnée, en association à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires et une détérioration de la fonction pulmonaire, ainsi qu'une augmentation de la numération des neutrophiles peuvent être les signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans de telles circonstances, la prise

d'efbémalénograstim alfa doit être interrompue à la discrétion du médecin et un traitement approprié doit être administré (voir rubrique 4.8).

Glomérulonéphrite

Une glomérulonéphrite a été signalée chez des patients recevant un facteur de croissance de la lignée granulocytaire (p. ex. le filgrastim et le pegfilgrastim). En général, les événements de glomérulonéphrite se sont résolus après une réduction ou un arrêt du facteur de croissance de la lignée granulocytaire. Une surveillance par analyse urinaire est recommandée.

Syndrome d'hyperperméabilité capillaire

Un syndrome d'hyperperméabilité capillaire a été signalé après la prise de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Les patients qui présentent des symptômes du syndrome d'hyperperméabilité capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, pouvant inclure le recours aux soins intensifs (voir rubrique 4.8).

Splénomégalie et rupture de la rate

Des cas de splénomégalie, généralement asymptomatiques, ont été signalés après l'administration d'efbémalénograstim alfa. Des cas de rupture de la rate, dont des cas mortels, ont été signalés après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la taille de la rate doit être étroitement surveillée (p. ex., réalisation d'un examen clinique, d'une échographie). Un diagnostic de rupture de la rate doit être envisagé chez les patients signalant une douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au niveau de l'épaule.

Thrombocytopénie et anémie

Le traitement par efbémalénograstim alfa seul n'évite pas la thrombocytopénie et l'anémie, car une dose complète de chimiothérapie myélosuppressive est maintenue dans le cadre du schéma prescrit. Une surveillance régulière du taux de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Des mesures particulières doivent être prises lors de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, seuls ou en association, lorsqu'ils sont connus pour entraîner une thrombocytopénie sévère.

Anémie drépanocytaire

Des crises d'anémie drépanocytaire ont été associées à l'utilisation de facteur de croissance de la lignée granulocytaire chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou présentant une drépanocytose (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les médecins doivent faire preuve de prudence lors de la prescription de l'efbémalénograstim alfa chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou présentant une drépanocytose. Les paramètres cliniques et les analyses de laboratoire doivent être surveillés attentivement et de manière appropriée par le médecin dans le cas d'une possible relation entre le médicament et une augmentation de la taille de la rate et une crise vaso-occlusive.

Leucocytose

Des numérations des globules blancs de $100 \times 10^9/l$ ou supérieures ont été observées chez des patients recevant du facteur de croissance de la lignée granulocytaire. Aucun événement indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été signalé. Une telle augmentation de globules blancs est temporaire, généralement observée 24 à 48 heures après l'administration et est cohérente par rapport aux effets pharmacodynamiques de ce médicament. Conformément aux effets cliniques et en raison d'une potentielle leucocytose, une numération des globules blancs doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement. Si la numération des globules blancs dépasse $50 \times 10^9/l$ après le nadir attendu, la prise de ce médicament doit être interrompue immédiatement.

Hypersensibilité

Une hypersensibilité, incluant des réactions allergiques graves, survenant lors du traitement initial ou des traitements suivants, a été signalée chez des patients traités par facteur de croissance de la lignée granulocytaire. La prise d'efbémalénograstim alfa doit être arrêtée définitivement chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. L'efbémalénograstim alfa ne doit pas être administré chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'efbémalénograstim alfa. L'efbémalénograstim alfa doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de réactions allergiques graves à d'autres produits à base de facteur de croissance de la lignée granulocytaire, car le risque de réactivité croisée ne peut pas être exclu. Dans de telles circonstances, l'efbémalénograstim alfa doit être administré à la discrétion du médecin à la suite d'une évaluation appropriée des risques et des bénéfices. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié doit être administré et le patient doit être étroitement suivi pendant plusieurs jours.

Syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pouvant engager le pronostic vital ou être mortel, a rarement été signalé en association au traitement par facteur de croissance de la lignée granulocytaire. Si le patient a développé un SSJ à la suite de l'utilisation de l'efbémalénograstim alfa, le traitement par efbémalénograstim alfa ne doit jamais être initié de nouveau chez ce patient.

Immunogénicité

Comme pour toute protéine thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Les taux de génération d'anticorps contre l'efbémalénograstim alfa sont généralement faibles. Il arrive que des anticorps de liaison apparaissent, comme attendu pour tous les produits biologiques ; toutefois, ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante à l'heure actuelle.

Aortite

Une aortite a été signalée après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire chez des patients sains et chez des patients atteints de cancer. Les symptômes présentés incluaient de la fièvre, des douleurs abdominales, des malaises, des douleurs dorsales et une augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex., protéine C-réactive et numération des globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par tomodensitométrie (TDM) et s'est généralement résolue après l'interruption de la prise de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (voir rubrique 4.8).

Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë chez les patients présentant un cancer du sein et un cancer du poumon

Un syndrome myélodysplasique (SMD) et une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été observés à la suite de l'utilisation de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (p. ex., le pegfilgrastim) en association avec une chimiothérapie et/ou une radiothérapie chez des patients présentant un cancer du sein et un cancer du poumon (voir rubrique 4.8). Les patients atteints de cancer du sein et de cancer du poumon doivent être surveillés quant à l'apparition de signes de SMD/LMA.

Autres avertissements

La sécurité et l'efficacité de Ryzneuta en ce qui concerne la mobilisation de cellules progénitrices sanguines chez les patients ou chez les donneurs sains n'ont pas été évaluées de manière appropriée.

Une activité hématopoïétique accrue de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteur de croissance a été associée à des résultats positifs temporaires dans les scintigraphies osseuses. Cela doit être pris en compte lors de l'interprétation de résultats de scintigraphies osseuses.

Sorbitol

Le médicament contient 50 mg de sorbitol dans chaque seringue préremplie. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou fructose) doit être pris en compte.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 20 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Caoutchouc - latex

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (latex) qui peut causer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison d'une sensibilité potentielle des cellules myéloïdes, dont la division cellulaire est rapide, à la chimiothérapie cytotoxique, l'efbémalénograstim alfa doit être administré au moins 24 heures après l'administration de la chimiothérapie cytotoxique et au moins 14 jours avant la dose suivante de chimiothérapie. L'utilisation concomitante de Ryzneuta et de la chimiothérapie (c.-à-d. le même jour) a démontré amplifier la myélosuppression.

De potentielles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et cytokines n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques dans des essais cliniques.

Le potentiel d'interaction avec le lithium, qui favorise également la libération de neutrophiles, n'a pas fait l'objet d'une étude spécifique. Il n'existe aucune donnée suggérant que cette interaction serait dangereuse.

La sécurité et l'efficacité de Ryzneuta n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie associée à une myélosuppression tardive, p. ex., de la nitrosourée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'efbémalénograstim alfa chez la femme enceinte. Bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), Ryzneuta n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'efbémalénograstim alfa dans le lait maternel ; un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Ryzneuta en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'efbémalénograstim alfa n'a pas affecté la performance reproductive ou la fertilité chez les rats mâles ou femelles sous des doses hebdomadaires cumulées approximativement 2,2 fois plus élevées que la dose recommandée chez l'être humain (sur la base de la surface corporelle) (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ryzneuta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées étaient les douleurs osseuses (très fréquent ($\geq 1/10$)). Les douleurs dorsales, l'arthralgie et les douleurs aux extrémités étaient fréquemment signalées ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Les douleurs musculo-squelettiques étaient généralement de gravité légère à modérée, temporaires et pouvaient être maîtrisées pour la plupart des patients avec des analgésiques.

Des angio-œdèmes graves ont eu lieu sous traitements ultérieurs par efbémalénograstim alfa (peu fréquent [$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$]).

Une splénomégalie, généralement asymptomatique, est peu fréquente. Des cas de rupture de la rate, dont des cas mortels, ont été signalés après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (voir rubrique 4.4).

Des réactions indésirables pulmonaires peu fréquentes telles qu'un œdème pulmonaire ont eu lieu sous traitement par efbémalénograstim alfa. D'autres réactions indésirables pulmonaires, incluant une pneumonie interstitielle, des infiltrats pulmonaires et une fibrose pulmonaire, ont été signalées après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire. Des cas d'insuffisance respiratoire ou de SDRA ont été signalés après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire, et peuvent s'avérer mortels (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de crises d'anémie drépanocytaire ont été associés à l'utilisation de facteur de croissance de la lignée granulocytaire chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou présentant une drépanocytose (voir rubrique 4.4).

Un syndrome d'hyperperméabilité capillaire, qui peut engager le pronostic vital si son traitement est retardé, a été signalé chez les patients atteints de cancer et recevant une chimiothérapie après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire ; voir rubrique 4.4 et la section « Description des effets indésirables spécifiques » ci-dessous.

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité de l'efbémalénograstim alfa a été évaluée d'après les résultats provenant d'essais cliniques. Les effets indésirables sont divisés en plusieurs groupes selon les classes de systèmes d'organes (SOC) du MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1. Liste des effets indésirables

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Réactions indésirables		
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Infections et infestations			Infection par le virus de l'herpès ²
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie Thrombocytopénie, Anémie, Splénomégalie,
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperglycémie, perte d'appétit
Affections du système nerveux		Maux de tête ¹	Étourdissements, troubles du goût ² , spasticité musculaire, neuropathie périphérique ² , somnolence
Affections oculaires			Augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges ¹	
Affections cardiaques			Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires			Vascularite, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Œdème pulmonaire, Épistaxis, douleur oropharyngée, toux, dyspnée, sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales		Nausées ¹ , diarrhée ¹ , vomissements ¹	Stomatite, sécheresse buccale, dyspepsie, douleurs abdominales, dysphagie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Alopécie, urticaire ¹ , dermatite allergique, éruption cutanée, dermatite, érythème, éruption cutanée toxique, éruption maculopapuleuse, prurit, eczéma, sécheresse cutanée, affection de la peau, angio-œdème, sueurs froides, sueurs nocturnes, onychalgie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs osseuses	Douleurs dorsales, arthralgie, douleurs aux extrémités	Myalgie, ostéoarthropathie, inconfort musculo-squelettique, douleurs à la nuque
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie ¹ , fatigue ¹ , pyrexie ¹	Réactions au site d'injection ² , gonflement périphérique, frissons, soif
Investigations		Augmentation de la numération des globules blancs ¹ , Augmentation de l'alanine aminotransférase ¹ , Augmentation de	Augmentation de la numération des neutrophiles, Augmentation de la créatinine sanguine, Augmentation du gamma-glutamyltransférase,

		l'aspartate aminotransférase ¹	Prise de poids
La catégorie de fréquence a été estimée à partir d'un calcul statistique basé sur 488 patients recevant Ryzneuta dans quatre essais cliniques.			
¹ Voir rubrique « Description des effets indésirables spécifiques » ci-dessous.			
² Inclut plusieurs types de réactions indésirables.			

Description des effets indésirables spécifiques

Des nausées, vomissements, diarrhée, asthénie, fatigue, pyrexie, vertiges et maux de tête ont été fréquemment observés chez les patients recevant une chimiothérapie.

Un cas d'urticaire grave a été signalé après traitement par efbémalénograstim alfa.

L'augmentation de la numération des globules blancs était fréquemment signalée après traitement par efbémalénograstim alfa. Une leucocytose (numération des globules blancs $> 100 \times 10^9/l$) a été signalée après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (voir rubrique 4.4).

Des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été fréquemment observées chez les patients après avoir reçu de l'efbémalénograstim alfa à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. Ces augmentations sont temporaires et reviennent ensuite au taux de référence.

Certaines réactions indésirables n'ont pas encore été observées dans les études cliniques évaluant l'efbémalénograstim alfa, mais il est généralement accepté qu'elles seraient attribuables au facteur de croissance de la lignée granulocytaire et à ses dérivés.

Un risque accru de SMD/LMA a été observé dans une étude épidémiologique à la suite de l'utilisation de facteur de croissance de la lignée granulocytaire en association avec une chimiothérapie et/ou une radiothérapie chez les patients présentant un cancer du sein et un cancer du poumon (voir rubrique 4.4).

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (voir rubrique 4.4).

Des cas de syndrome d'hyperperméabilité capillaire ont été signalés après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et sont caractérisés par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire survenait généralement chez les patients présentant un cancer avancé, une septicémie, ou prenant plusieurs produits de chimiothérapie ou subissant une aphérèse (voir rubrique 4.4).

Une aortite peut survenir après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (voir rubrique 4.4).

Le syndrome de Stevens-Johnson, et le syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) peuvent survenir après administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (voir rubrique 4.4).

Une glomérulonéphrite peut survenir après administration de facteur de croissance de lignée granulocytaire (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un patient unique ayant reçu 40 mg d'efbémalénograstim alfa pendant un cycle de chimiothérapie (injections de 20 mg pendant deux jours consécutifs) a signalé des événements indésirables semblables à ceux des patients recevant des doses inférieures d'efbémalénograstim alfa.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteurs de croissance des colonies, Code ATC : L03AA18

Mécanisme d'action

Le facteur de croissance de lignée granulocytaire chez l'être humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération de neutrophiles dans la moelle osseuse.

Effets pharmacodynamiques

L'efbémalénograstim alfa est une protéine de fusion recombinante contenant du facteur de croissance de la lignée granulocytaire, un lieu de 16 acides aminés, et la portion Fc de l'IgG2 humaine. En solution, l'efbémalénograstim alfa forme des dimères liés par liaisons covalentes (ponts disulfures entre groupements Fc) et présente une structure semblable à l'immunoglobuline. L'efbémalénograstim alfa est une forme durable du facteur de croissance de la lignée granulocytaire en raison de la réduction de la clairance rénale. L'efbémalénograstim alfa et d'autres facteurs de croissance de la lignée granulocytaire présentent des mécanismes d'action identiques, entraînant une augmentation marquée de la numération des neutrophiles dans le sang périphérique au cours des 24 heures, avec des augmentations mineures de monocytes et/ou de lymphocytes.

Les neutrophiles produits en réponse au facteur de croissance de la lignée granulocytaire présentent une fonction normale ou améliorée, comme démontré par des tests de la fonction chimiotactique et phagocytaire. Tout comme les autres facteurs de croissance hématopoïétique, le facteur de croissance de la lignée granulocytaire a démontré des propriétés stimulantes *in vitro* des cellules endothéliales humaines. Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire peut stimuler la croissance de cellules myéloïdes, y compris les cellules cancéreuses, *in vitro* et des effets semblables peuvent être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors d'une étude clinique randomisée, en aveugle et contrôlée par placebo chez des patientes présentant un cancer du sein, l'effet de l'efbémalénograstim alfa sur la durée de la neutropénie et l'incidence de neutropénie fébrile a été évalué après l'administration d'un schéma de chimiothérapie associé à un taux de neutropénie fébrile de 30 à 40 % (docétaxel 75 mg/m² et doxorubicine 60 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles). 122 patients étaient randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit une dose unique de 20 mg d'efbémalénograstim alfa ou de placebo, environ 24 heures (jour 2) après la chimiothérapie lors du cycle 1 ; tous les patients ont reçu de l'efbémalénograstim alfa lors des cycles 2 à 4. Le critère d'évaluation principal était la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pendant le cycle 1. Elle était inférieure chez les patients randomisés ayant reçu

l'efbémalénograstim alfa par rapport à ceux ayant reçu le placebo (1,3 jour par rapport à 3,9 jours, $p < 0,001$), et c'est aussi le cas de l'incidence de la neutropénie fébrile (5 % par rapport à 26 %, $p < 0,001$). De même que pour la réduction de la neutropénie fébrile, l'incidence de l'utilisation d'anti-infectieux par voie IV dans le cycle 1 était aussi inférieure chez le groupe efbémalénograstim alfa par rapport au groupe placebo (4 % par rapport à 18 %).

Deux études randomisées supplémentaires, contrôlées par substance active, ont comparé l'efbémalénograstim alfa, administré une fois par cycle à une dose de 20 mg, et le pegfilgrastim administré une fois par cycle ($n = 393$) ou le filgrastim administré une fois par jour ($n = 239$), dans la réduction de la durée de la neutropénie et l'incidence de la neutropénie fébrile chez des patients présentant un cancer du sein et recevant une chimiothérapie myélosuppressive. Dans la comparaison avec le pegfilgrastim, des patients présentant un cancer du sein métastatique ou non métastatique ont reçu un schéma à base de docétaxel et de cyclophosphamide. Lors de cette étude, la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 lors du cycle 1 pour à la fois les groupes efbémalénograstim alfa et pegfilgrastim était de 0,2 jour (différence de 0.0 jour, IC de 95 % -0,1, 0,1). Au cours de l'étude entière, le taux de neutropénie fébrile était de 3,0 % chez les patients traités par efbémalénograstim alfa par rapport à 0,5 % chez les patients traités par pegfilgrastim (différence de 2,5 %, IC de 95 % - 7,3 %, 12,4 %). Dans la comparaison avec le filgrastim (médiane de 8 doses journalières), des patients présentant un cancer du sein non métastatique ont reçu un schéma à base d'épirubicine et de cyclophosphamide. Lors de cette étude, la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 lors du cycle 1 pour le groupe efbémalénograstim alfa était de 0,3 jour et celle du groupe filgrastim était de 0,2 jour (différence médiane de 0.0 jour, IC de 95 % -0,0, 0,0). Au cours de l'étude entière, le taux de neutropénie fébrile était de 0,8 % chez les patients traités par efbémalénograstim alfa par rapport à 1,7 % chez les patients traités par filgrastim (différence de -0,8 %, IC de 95 % -4 %, 2 %).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ryzneuta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la neutropénie chimio-induite (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une injection sous-cutanée d'efbémalénograstim alfa, le pic de concentration sérique d'efbémalénograstim alfa a lieu à 36 heures [min-max : 6-96 heures] après l'administration et les concentrations sériques d'efbémalénograstim alfa sont maintenues pendant la période de neutropénie après la chimiothérapie myélosuppressive.

Distribution

Le volume de distribution apparent se situe entre 395 et 5 679 mL/kg.

Biotransformation

Il est attendu que l'efbémalénograstim alfa se métabolise en petits peptides par les voies cataboliques.

Élimination

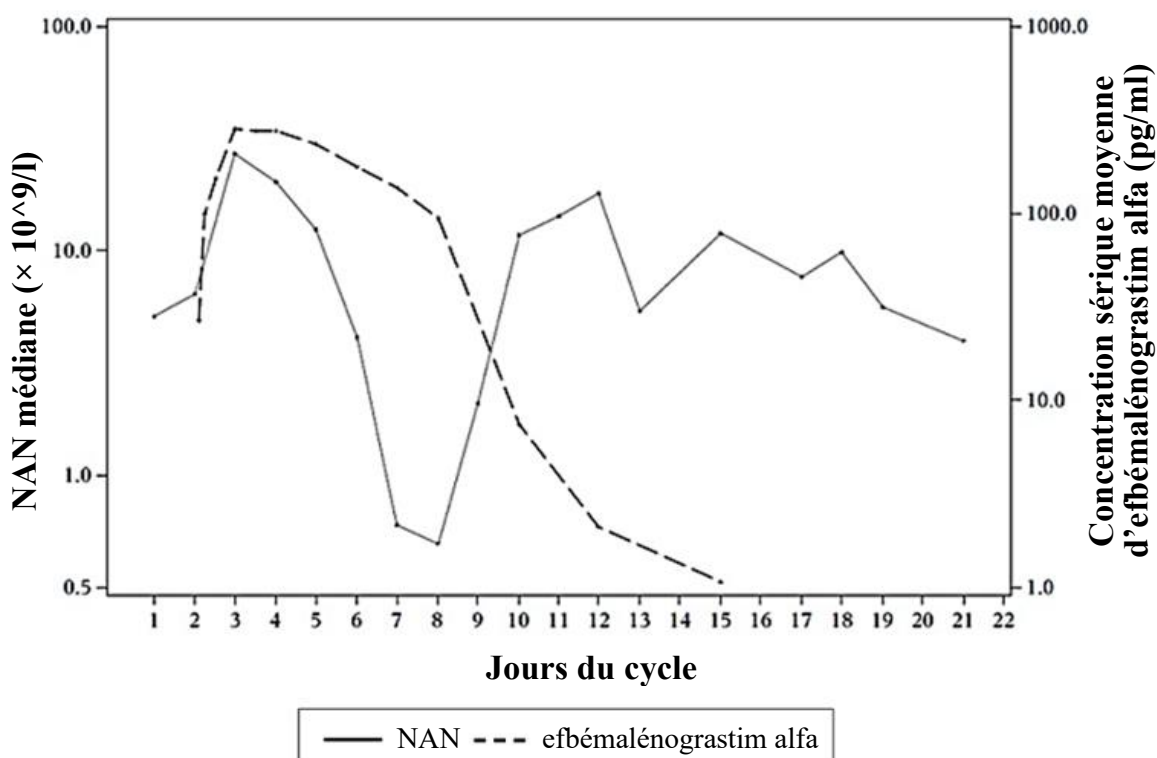
L'efbémalénograstim alfa semble être éliminé principalement par clairance médiée par les neutrophiles, qui est saturée à des doses plus élevées. Conformément au mécanisme de clairance autorégulé, la concentration sérique de l'efbémalénograstim alfa décline rapidement au moment de la

reprise des neutrophiles (voir Figure 1). La demi-vie allait de 19 à 84 heures après l'injection sous-cutanée.

Linéarité/non-linéarité

L'efbémalénograstim alfa a démontré une non-linéarité et une pharmacocinétique dépendante du temps pour une dose allant de 30 à 360 microgrammes/kg.

Figure 1. Profil de la concentration sérique d'efbémalénograstim alfa et de la numération absolue des neutrophiles (NAN) médianes chez des patients traités par chimiothérapie après une injection unique de 320 microgrammes/kg



En raison du mécanisme de clairance médiée par les neutrophiles, la pharmacocinétique de l'efbémalénograstim alfa ne devrait pas être affectée par une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Des données limitées indiquent que la pharmacocinétique de l'efbémalénograstim alfa chez les patients âgés (> 65 ans) est semblable à celle des patients adultes.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de l'efbémalénograstim alfa chez les enfants.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des données précliniques provenant d'études conventionnelles de toxicologie en administration répétée ont révélé des effets pharmacologiques attendus, y compris une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde dans la moelle osseuse, une hématopoïèse extramédullaire et une augmentation de la taille de la rate.

Aucun événement indésirable n'a été observé chez la progéniture des rates ou lapines enceintes ayant reçu de l'efbémalénograstim alfa par voie sous-cutanée à des doses cumulées d'environ 2,6 et 0,7 fois la dose recommandée pour l'être humain, respectivement. Des études semblables sur d'autres produits à base de facteur de croissance de lignée granulocytaire (G-CSF) chez les lapins ont montré une toxicité embryo-fœtale (perte de l'embryon) à des doses cumulées d'environ 4 fois la dose recommandée chez l'être humain, qui n'a pas été observée chez les lapines enceintes exposées à la dose recommandée pour l'être humain. Des études chez le rat ont indiqué que la performance reproductive, la fertilité, les cycles d'œstrus, les jours entre l'accouplement et le coït, et la survie intra-utérine n'étaient pas affectés par l'efbémalénograstim alfa administré ~~reçu~~ par voie sous-cutanée. La pertinence de ces résultats chez l'être humain reste inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trihydrate d'acétate de sodium
Acide acétique glacial
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20
Acide édétique (EDTA)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ryzneuta peut être exposé à la température ambiante (pas au-delà de 30 °C) pendant une période unique maximale de 48 heures. Si Ryzneuta est laissé à température ambiante pendant plus de 48 heures, il doit être jeté.

Ne pas congeler. Une exposition accidentelle à des températures de congélation pendant une période unique de moins de 24 heures n'affecte pas négativement la stabilité de Ryzneuta.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (en verre de type I), avec un bouchon en caoutchouc, une aiguille en acier inoxydable et un capuchon d'aiguille.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (latex) (voir rubrique 4.4).

Chaque seringue préremplie contient 1 mL de solution injectable.

Chaque emballage contient une seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant toute utilisation, la solution de Ryzneuta doit être inspectée visuellement à la recherche de particules. Seule une solution limpide et incolore doit être injectée.

Ne pas secouer. Secouer excessivement la solution peut agréger l'efbémalénograstim alfa, le rendant biologiquement inactif.

Laisser la seringue préremplie reposer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1793/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 mars 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ryzneuta 20 mg solution injectable
efbémalénograstim alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 20 mg d'efbémalénograstim alfa par millilitre de solution injectable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : trihydrate d'acétate de sodium, acide acétique glacial, sorbitol (E420), polysorbate 20, acide édétique (EDTA), eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Uniquement pour un usage unique
Uniquement pour une administration par voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler ou secouer.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Evive Biotechnology Ireland LTD

20 Kildare Street

Dublin 2

D02 T3V7

Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1793/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ryzneuta

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOSOUDEES POUR LES SERINGUES PREREMPLIES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ryzneuta 20 mg solution injectable
efbémalénograstim alfa

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ryzneuta 20 mg injection
efbémalénograstim alfa
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ryzneuta 20 mg solution injectable en seringue préremplie efbémalénograstim alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Ryzneuta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ryzneuta
3. Comment utiliser Ryzneuta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ryzneuta
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ryzneuta et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Ryzneuta et dans quels cas est-il utilisé

Ryzneuta contient la substance active efbémalénograstim alfa. L'efbémalénograstim alfa est une protéine produite dans des cellules en laboratoire. Elle appartient à un groupe de protéines appelées « cytokines » et est très semblable à une protéine naturelle produite par votre organisme, appelée facteur de croissance de lignée granulocytaire, qui est impliquée dans la production des globules blancs dans votre moelle osseuse. Les globules blancs aident votre corps à combattre les infections, mais la chimiothérapie peut entraîner une réduction du nombre de globules blancs dans votre corps. Si le nombre de globules blancs dans votre corps est trop faible, votre corps ne peut pas combattre les bactéries, ce qui peut augmenter le risque d'infections.

Ryzneuta est utilisé chez les patients adultes qui reçoivent des médicaments contre le cancer appelés une « chimiothérapie ». Ryzneuta est prescrit pour :

- réduire la durée de la « neutropénie » (un faible taux de globules blancs) ;
- réduire le risque de contracter une « neutropénie fébrile » (un faible taux de globules blancs accompagné d'une fièvre).

La neutropénie et la neutropénie fébrile peuvent être causées par l'utilisation de médicaments qui détruisent les cellules grandissant rapidement, comme la chimiothérapie.

Comment fonctionne Ryzneuta

Ryzneuta fonctionne en aidant votre moelle osseuse à produire plus de globules blancs pour aider votre corps à combattre les infections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ryzneuta

N'utilisez jamais Ryzneuta :

- si vous êtes allergique à l'efbémalénograstim alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

N'utilisez jamais Ryzneuta si cela s'applique à votre situation. Si vous n'êtes pas sûr(e), parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Ryzneuta.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ryzneuta :

- si vous avez récemment présenté une infection pulmonaire grave, du liquide dans vos poumons, une inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle) ou une radiographie du thorax anormale (infiltrats pulmonaires) ;
- si vous avez présenté une modification de la formule sanguine (comme une augmentation des globules blancs ou une anémie) ou un faible taux de plaquettes, ce qui peut réduire la capacité de votre sang à coaguler. Votre médecin pourrait vous surveiller plus étroitement ;
- si vous êtes atteint(e) d'anémie drépanocytaire. Votre médecin pourrait vous surveiller plus étroitement ;
- si vous êtes allergique au latex : le capuchon de l'aiguille de la seringue peut causer de graves réactions allergiques.

Si l'un de ces cas de figure s'applique à votre situation (ou si vous n'êtes pas sûr(e)), parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Ryzneuta.

Pendant le traitement par Ryzneuta, surveillez l'apparition des signes et symptômes suivants :

- hypotension artérielle, se traduisant par une faiblesse et des étourdissements, des difficultés respiratoires, un gonflement du visage, des rougeurs cutanées, une éruption cutanée et des démangeaisons ; cela pourrait être les signes d'une réaction allergique ;
- toux, fièvre et difficultés respiratoires ; cela pourrait être les signes d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ;
- gonflements ou boursouffures, mictions (urines) moins fréquentes, difficultés respiratoires, gonflement de l'abdomen et sensation d'estomac plein, et une fatigue générale ; cela pourrait être les signes d'un syndrome d'hyperméabilité capillaire (une maladie causant la fuite de liquides de petits vaisseaux sanguins) ;
- douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou au niveau de l'épaule ; cela pourrait être les signes de problèmes au niveau de la rate (splénomégalie, rupture de la rate) ;
- fièvre, douleurs abdominales, sensation d'inconfort général, douleurs dorsales ; cela pourrait être les signes d'une inflammation de l'aorte.

Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un de ces signes. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence.

Tests sanguins et urinaires

Votre médecin procédera à des examens réguliers de votre sang et de votre urine, car des médicaments tels que Ryzneuta peuvent endommager les petits filtres (glomérules) situés dans vos reins.

Risque de cancer du sang

Si vous présentez un cancer du sang tel qu'une leucémie myéloïde chronique (LMC), une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD), ou si vous êtes susceptible de développer un cancer du sang, vous ne devriez pas utiliser Ryzneuta, à moins que votre médecin ne vous y autorise.

Si le médicament arrête de fonctionner correctement

Si le médicament arrête de fonctionner aussi bien qu'il ne le devrait, votre médecin recherchera quelles en sont les raisons. Cela pourrait vouloir dire que vous avez développé des anticorps qui empêchent le médicament de fonctionner correctement.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré chez des enfants et adolescents de moins de 18 ans, car il n'existe aucune donnée sur la sécurité et l'efficacité de ce médicament pour ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Ryzneuta

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Grossesse

Il n'est pas recommandé d'utiliser Ryzneuta pendant la grossesse. Il pourrait y avoir un risque pour votre enfant à naître. Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Contraception féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception (contrôle des naissances) efficace pendant la prise de Ryzneuta.

Allaitement

On ne sait pas si Ryzneuta est excrété dans le lait maternel. Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez de le faire. Votre médecin vous aidera ensuite à décider si vous préférez arrêter l'allaitement ou arrêter de prendre Ryzneuta en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ryzneuta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ryzneuta contient du sorbitol (E420), du sodium et du latex

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol par dose de 20 mg.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 20 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (latex) qui peut causer des réactions allergiques.

3. Comment utiliser Ryzneuta

Comment Ryzneuta est administré

Veillez à toujours utiliser Ryzneuta en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Ce médicament est administré par injection sous votre peau (injection sous-cutanée).

Auto-injection de Ryzneuta

Votre médecin pourrait décider qu'il serait plus pratique pour vous de vous injecter Ryzneuta vous-même. Votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment vous administrer une injection vous-même. N'essayez pas de vous auto-injecter si vous n'avez pas reçu de formation.

Pour des instructions plus détaillées sur l'auto-injection de Ryzneuta, lisez la rubrique à la fin de cette notice.

Ne secouez pas Ryzneuta vigoureusement car cela pourrait affecter son activité.

Quelle quantité et à quelle fréquence Ryzneuta est administré

La dose recommandée est une injection de 20 mg, administrée à la fin de chaque cycle de chimiothérapie, au moins 24 heures après la dernière dose de chimiothérapie de ce cycle.

Si vous avez utilisé plus de Ryzneuta que vous n'auriez dû

Vous pourriez observer des événements indésirables semblables à ceux observables avec la dose recommandée. Vous devriez informer votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez utilisé plus de Ryzneuta que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez d'injecter Ryzneuta

Si vous vous injectez vous-même et avez oublié votre dose de Ryzneuta, vous devriez contacter votre médecin pour savoir quand vous devriez vous injecter la prochaine dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Informez-en votre médecin si vous présentez ces symptômes.

Effets indésirables les plus graves

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère et recherchez une aide médicale immédiate si vous développez l'un des symptômes suivants.

- Réactions telles que des réactions allergiques graves, y compris une anaphylaxie et un angio-œdème (éruption cutanée, faiblesse, chute de tension artérielle, difficultés respiratoires, gonflement du visage).
- Des douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou dans l'épaule gauche, pouvant correspondre à une augmentation de la taille de la rate ou une rupture de la rate, cette dernière pouvant être mortelle.
- La toux, une respiration difficile ou douloureuse, l'anxiété et l'agitation peuvent être des signes de maladies pulmonaires telles qu'un œdème pulmonaire, une pneumonie interstitielle, des infiltrats pulmonaires, une fibrose pulmonaire, une insuffisance respiratoire et un syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- Gonflements ou boursouffures, qui peuvent être associés à des mictions moins fréquentes, des difficultés respiratoires, un gonflement de l'abdomen et une sensation d'estomac plein, et une sensation générale de fatigue. Généralement, ces symptômes se développent rapidement. Cela pourrait être des symptômes du syndrome d'hyperperméabilité capillaire, qui cause la fuite du sang hors de petits vaisseaux sanguins, qui se déverse ensuite dans votre corps, et qui requiert une attention médicale d'urgence.

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher jusqu'à plus d'1 personne sur 10)

- douleurs osseuses

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleurs dorsales, articulaires, dans les membres
- nausées (envie de vomir)
- vomissements
- diarrhée
- sensation de fatigue
- sensation de faiblesse ou d'inconfort général
- fièvre

- vertiges
- maux de tête
- changements dans les analyses sanguines :
nombre élevé de globules blancs
taux élevé d'alanine aminotransférase (ALAT)
taux élevé d'aspartate aminotransférase (ASAT)

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection par le virus de l'herpès
- manque d'appétit
- étourdissements
- trouble du goût
- spasme musculaire
- sensation d'engourdissement, de picotements, de brûlures (neuropathie périphérique)
- somnolence
- yeux humides
- cœur battant très rapidement
- bouffées de chaleur
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau)
- sécheresse nasale, saignements de nez
- douleurs buccales ou mal de gorge
- toux
- difficultés respiratoires
- inflammation de la muqueuse buccale (stomatite)
- sécheresse buccale
- troubles digestifs (p. ex. brûlures d'estomac)
- douleurs abdominales (ventre)
- problèmes de déglutition
- perte de cheveux (alopécie)
- réactions cutanées telles qu'une éruption cutanée, des démangeaisons, de l'urticaire, des taches rouges, des ampoules, des papules, de l'eczéma ou une peau sèche
- sueurs froides
- sueurs nocturnes
- douleurs aux ongles
- douleurs musculaires
- douleurs à la nuque
- réactions au site d'injection incluant des rougeurs, de la douleur et des démangeaisons au site d'injection
- rétention de liquides entraînant un gonflement dans le bas des jambes ou les mains (gonflement périphérique)
- frissons
- soif
- prise de poids
- changements dans les analyses sanguines :
taux élevé de neutrophiles (un type de globules blancs)
faible taux de neutrophiles
nombre faible de globules blancs
faible taux d'hémoglobine (anémie)
faible taux de plaquettes
taux élevé de glycémie
taux élevé de créatinine (mesure de la fonction rénale)
taux élevé de gamma-glutamyltransférase (enzyme hépatique)

Effets secondaires ayant été observés avec des médicaments semblables, mais pas encore avec Ryzneuta

- troubles sanguins, (syndrome myélodysplasique [SMD] ou leucémie myéloïde aiguë [LMA])
- crises de drépanocytose chez les patients présentant une anémie drépanocytaire

- inflammation de l'aorte (le gros vaisseau sanguin transportant le sang du cœur vers le reste du corps)
- syndrome de Stevens-Johnson, qui peut se manifester par des taches rouges en forme de cible ou circulaires, souvent avec des ampoules centrales sur le torse, de la desquamation, des ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et peut être précédé de symptômes grippaux ou de fièvre.
- syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique), manifesté par des lésions douloureuses, en relief, couleur prune, sur les membres, et parfois sur le visage et la nuque, avec de la fièvre. Mais d'autres facteurs peuvent jouer un rôle.
- petits filtres dans vos reins endommagés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ryzneuta

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette de la seringue après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Vous pouvez sortir Ryzneuta du réfrigérateur et le conserver à température ambiante (maximum 30 °C) pendant 2 jours maximum. Une fois que Ryzneuta est sorti du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (maximum 30 °C), il doit être utilisé dans les 2 jours ou éliminé.

Ne pas congeler. Ryzneuta peut être utilisé s'il est congelé accidentellement pendant une période unique de moins de 24 heures.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il est trouble ou qu'il contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ryzneuta

- La substance active est l'efbémalénograstim alfa. Chaque seringue préremplie contient 20 mg d'efbémalénograstim alfa par millilitre de solution.
- Les autres ingrédients sont le trihydrate d'acétate de sodium, l'acide acétique glacial, le sorbitol (E420), le polysorbate 20, l'acide édiétique (EDTA) et l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2. « Ryzneuta contient du sorbitol (E420), du sodium et du latex. »

Comment se présente Ryzneuta et contenu de l'emballage extérieur

Ryzneuta est une solution injectable (injection) limpide et incolore contenue dans une seringue en verre préremplie (20 mg/1 mL) avec une aiguille attachée en acier inoxydable et un capuchon pour aiguille.

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Deutschland

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
D-01309 Dresde
Tél : +49 351 3363-3
Fax : +49 351 3363-440
E-mail : info@apogepha.de

Österreich

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

RYZNEUTA - Instructions d'utilisation

Instructions d'utilisation Ryzneuta 20 mg solution injectable en seringue préremplie efbémalénograstim alfa Injection pour utilisation sous-cutanée

Cette notice contient des informations sur comment injecter Ryzneuta : veuillez lire les instructions en entier avant de commencer à utiliser Ryzneuta.

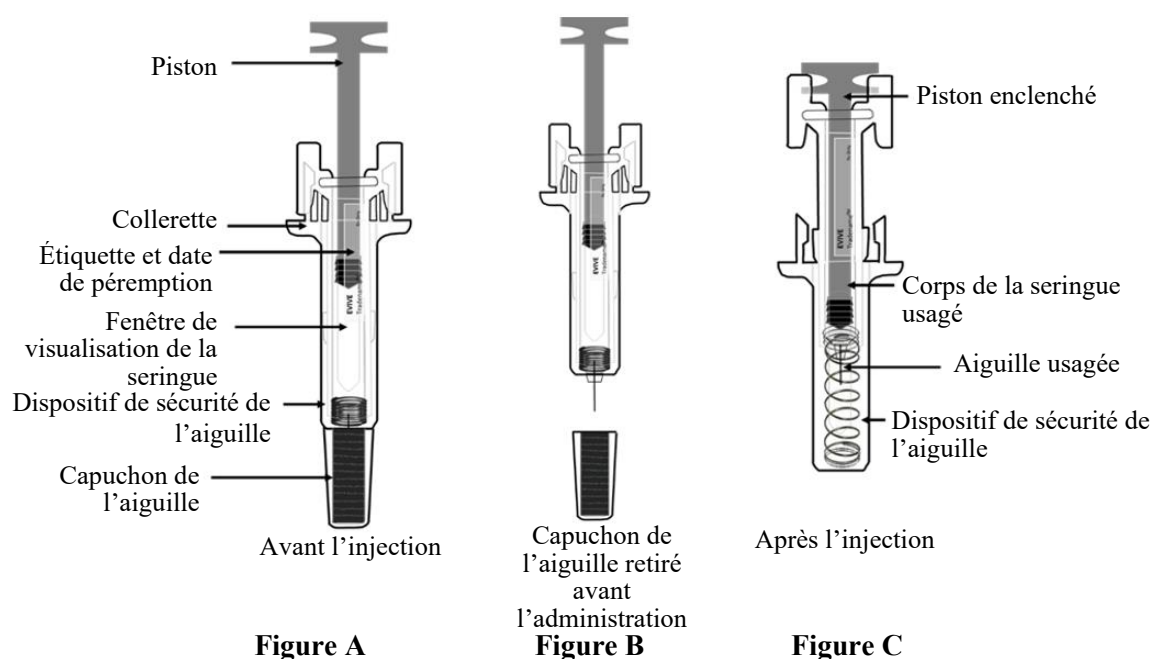
Il est important de ne pas essayer de vous donner une injection vous-même à moins d'avoir reçu une formation auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Si vous avez des questions sur la façon de réaliser l'injection, demandez de l'aide auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

À quoi ressemble la seringue préremplie Ryzneuta

Figure A : Nouvelle seringue avec le capuchon

Figure B : Nouvelle seringue sans le capuchon

Figure C : Seringue usagée démontrant le dispositif de sécurité activé



Important : avant de commencer l'injection

- Ryzneuta est destiné à une injection sous-cutanée uniquement (injecté directement dans le tissu adipeux sous-cutané).
- Tenir Ryzneuta hors de la vue et de la portée des enfants.
- Laisser la seringue revenir à température ambiante pendant environ 30 minutes avant d'administrer l'injection.
- L'aiguille est recouverte d'un capuchon gris qui doit être retiré avant injection (voir **Figure B**).
- Le capuchon de l'aiguille contient du caoutchouc naturel sec (latex). Vous ne devez pas recevoir Ryzneuta si vous êtes allergique au latex.
- La seringue préremplie est équipée d'un dispositif de sécurité au niveau de son aiguille qui s'active pour recouvrir l'aiguille une fois l'injection administrée. Le dispositif de sécurité de l'aiguille permet d'éviter les accidents d'exposition au sang par aiguille (voir **Figure C**).

- Éliminer les seringues usagées dans un conteneur résistant aux perforations pour l'élimination des objets perforants dès que l'injection est terminée. Voir « Élimination de Ryzneuta » à la fin des instructions.

Mises en garde :

- × Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie.
- × Ne pas secouer la seringue préremplie.
- × Ne pas réutiliser la seringue préremplie.
- × Ne pas retirer le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt à injecter.
- × Ne pas utiliser la seringue préremplie si l'emballage est ouvert ou endommagé.
- × Ne pas saisir le piston.
- × Ne pas utiliser la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure. La seringue préremplie pourrait être cassée même si vous n'en voyez pas les traces. Utiliser une nouvelle seringue préremplie.
- × Ne pas faire glisser le dispositif de sécurité de l'aiguille sur l'aiguille avant d'administrer l'injection. Cela pourrait « activer » ou verrouiller le dispositif de sécurité de l'aiguille. Si le dispositif est déjà verrouillé, utiliser une autre seringue préremplie dont le dispositif de sécurité n'a pas été activé et qui est prête à l'emploi.

Fournitures nécessaires pour administrer l'injection :

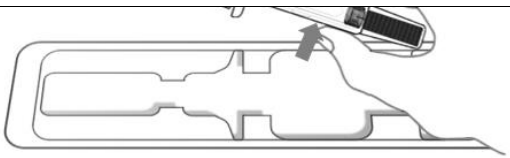
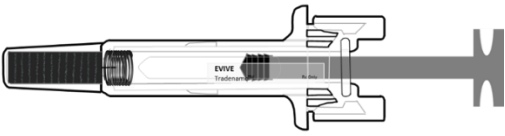
- Une seringue Ryzneuta préremplie
- Lingette imbibée d'alcool
- Boule de coton ou bande de gaze
- Pansement adhésif
- Conteneur résistant aux perforations : voir « Élimination de Ryzneuta » à la fin de ces instructions.

Préparation de Ryzneuta pour l'injection

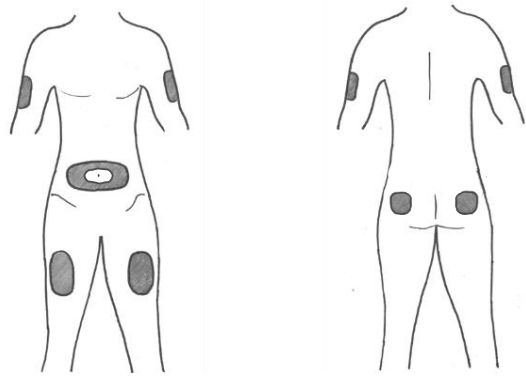
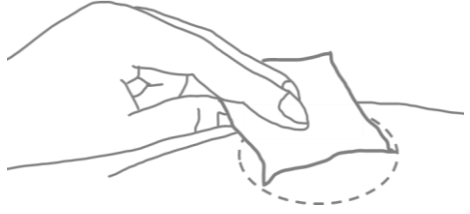
1	Sortir Ryzneuta du réfrigérateur. Retirer le plateau de la seringue de son emballage et le placer sur un plan de travail propre et horizontal. Laisser la seringue revenir à température ambiante pendant environ 30 minutes avant d'administrer l'injection. × Ne pas réchauffer la seringue à l'aide d'une source de chaleur ou la laisser à la lumière directe du soleil.
2	Rassembler toutes les fournitures et les placer sur un plan de travail propre et bien éclairé : • Ryzneuta • Lingette imbibée d'alcool • Boule de coton ou bande de gaze • Pansement adhésif • Conteneur résistant aux perforations ou équivalent, conforme aux réglementations locales.
3	Ouvrir le plateau de la seringue en décollant le film protecteur du plateau.



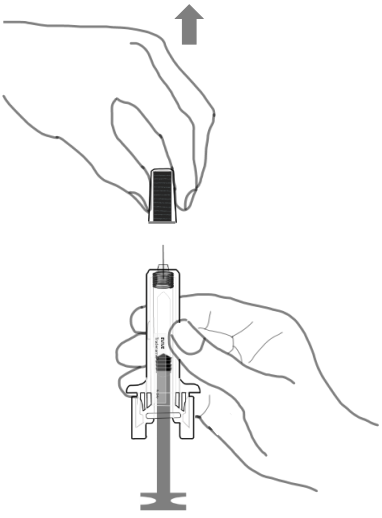
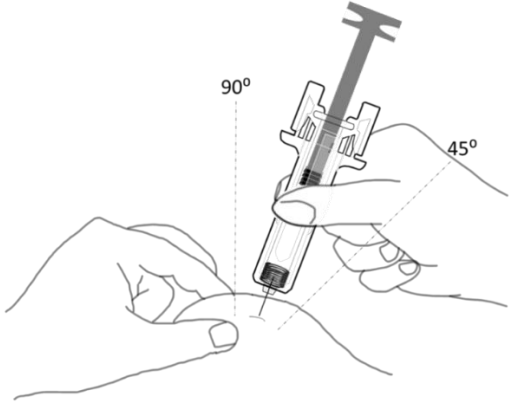
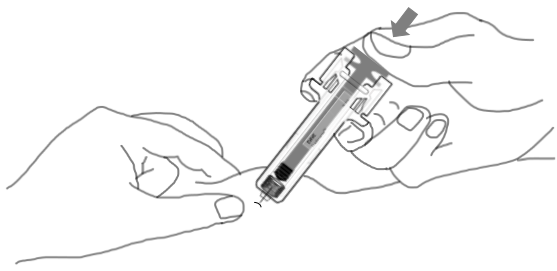
Saisir ici

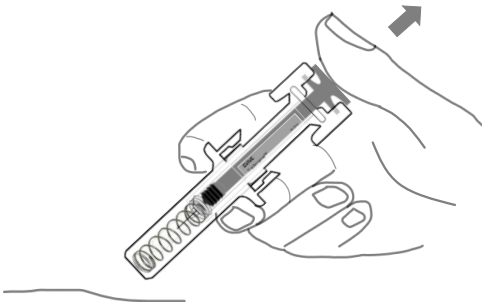
	Saisir la seringue préremplie par la partie transparente de son corps, la fenêtre de visualisation, pour la retirer de son plateau, comme indiqué. Pour des raisons de sécurité : × Ne pas saisir le piston × Ne pas saisir le capuchon gris de l'aiguille × Ne pas secouer × Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille de la seringue avant d'être prêt à injecter	
4	Inspecter le médicament et la seringue préremplie. S'assurer que le médicament dans la seringue préremplie est limpide, incolore et ne contient pas de particules. × Ne pas utiliser la seringue préremplie : • si le médicament est trouble, décoloré ou contient des particules. • si la moindre partie est cassée ou présente une fissure. • si la seringue est tombée. • si le capuchon gris de l'aiguille est manquant ou mal attaché. • si la date de péremption présente sur l'étiquette est passée. Pour chacune de ces situations, utiliser une nouvelle seringue préremplie.	

Préparation du site d'injection

5	Choisir un site d'injection parmi ceux représentés sur l'image à droite (les zones grises). Il est possible d'injecter le médicament dans : • la cuisse. • l'abdomen, sauf dans un périmètre de 5 cm autour du nombril. • la zone extérieure du haut des fesses (uniquement si quelqu'un d'autre vous administre l'injection). • la zone extérieure du haut du bras (uniquement si quelqu'un d'autre vous administre l'injection). Si l'injection se fait dans la même zone d'injection (comme la cuisse ou le bras) s'assurer de ne pas réinjecter dans le même site d'injection que celui choisi lors d'une précédente injection. × Ne pas injecter dans des zones de peau molle, rouge, dure ou dans des hématomes. × Ne pas injecter dans des zones de peau présentant des cicatrices ou des vergetures.	
6	Se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon. Nettoyer le site d'injection avec une lingette imbibée d'alcool. Laisser la peau sécher. × Ne pas ventiler ou souffler sur la peau propre. × Ne pas toucher cette zone avant l'injection.	

Injection de Ryzneuta

7	Saisir la seringue préremplie au niveau de son dispositif de sécurité. Retirer avec prudence le capuchon gris de l'aiguille. Toujours garder les mains à distance de l'aiguille. × Ne pas tordre ou plier le capuchon gris de l'aiguille. × Ne pas tenir la seringue préremplie par le piston. × Ne pas remettre le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue préremplie. Éliminer (jeter) le capuchon gris de l'aiguille avec les ordures ménagères ou dans un conteneur résistant aux perforations.	
8	Pincer le site d'injection pour obtenir une surface ferme. • Continuer de pincer. Insérer l'aiguille dans la peau en l'inclinant entre 45 et 90 degrés. Important : continuer de pincer la peau en injectant, pour éviter une injection intramusculaire, et ne pas toucher le site d'injection.	
9	À l'aide d'une pression lente et constante, pousser le piston bleu jusqu'à ce qu'il atteigne le fond. • Le piston doit être poussé entièrement pour injecter la dose complète.	

10	Une fois la dose complète injectée, continuer de pousser pour activer le dispositif de sécurité de l'aiguille. Relâcher doucement le pouce du piston jusqu'à ce que le dispositif de sécurité soit entièrement activé. • L'aiguille sera automatiquement retirée de la peau pour réintégrer le corps de la seringue. • Le dispositif se verrouillera et enveloppera l'aiguille. × Ne pas essayer de pousser le piston pour exposer l'aiguille.	
11	Une fois l'aiguille retirée, inspecter le corps de la seringue. • S'il s'avère qu'il reste du médicament dans le corps de la seringue, cela signifie que la dose n'a pas été administrée entièrement. Examiner le site d'injection. • S'il y a du sang, presser une boule de coton ou une bande de gaze sur le site d'injection. • Appliquer un pansement adhésif au besoin. × Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez chaque seringue pour une seule injection uniquement. Si vous rencontrez le moindre problème, demandez conseil ou de l'aide à votre médecin ou infirmier/ère.	
Élimination de Ryzneuta		
12	Déposer la seringue préremplie dans un conteneur résistant aux perforations immédiatement après utilisation. Tenir les seringues usagées hors de la vue et de la portée des enfants. × Ne jeter aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.	
13	Les seringues usagées doivent être jetées conformément aux réglementations locales. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.	