

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ryzneuta 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg efbemalenograstima alfa* u 1 ml otopine za injekciju. Koncentracija je 20 mg/ml.

*Rekombinantni Fc fuzijski protein ljudskog faktora stimulacije kolonije granulocita proizveden u kulturi stanica sisavaca.

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnošću drugog proteina (pegiliranog ili nepegiliranog) iz iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra, bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ryzneuta je indicirana za skraćivanje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Ryzneuta trebaju započeti i nadgledati liječnici s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.

Doziranje

Jedna doza lijeka Ryzneuta od 20 mg (jedna napunjena štrcaljka) preporučuje se za svaki ciklus kemoterapije, najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se promjena doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući one u završnom stadiju bolesti bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ryzneuta u djece nisu još ustanovljene i nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ryzneuta je namijenjena za supkutanu primjenu. Isporučuje se u napunjenoj štrcaljki za ručnu primjenu.

Injekcije je potrebno primijeniti u bedro, abdomen, stražnjicu ili nadlakticu.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Rast malignih stanica

Faktor stimulacije kolonije granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) može potaknuti rast mijeloidnih stanica *in vitro*, a slični se učinci mogu primijetiti i na nekim nemijeloidnim stanicama *in vitro*.

Sigurnost i djelotvornost efbemalenograstima alfa nije ispitivana u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, kroničnom mijeloičnom leukemijom ili akutnom mijeloičnom leukemijom te se stoga ne smije upotrebljavati u tih bolesnika.

Sigurnost i djelotvornost efbemalenograstima alfa nije ispitivana u bolesnika koji primaju visokodoznu kemoterapiju. Ovaj se lijek ne smije upotrebljavati za povećavanje doze citotoksične kemoterapije izvan utvrđenih režima doziranja.

Plućni štetni događaji

Plućne nuspojave, posebice intersticijska pneumonija, prijavljene su nakon primjene G-CSF-a. Bolesnici s nedavnom povijesti plućnih infiltrata ili pneumonije mogu biti pod većim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Početak plućnih znakova, kao što su kašalj, vrućica i dispneja, povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i pogoršanjem plućne funkcije uz povećan broj neutrofila mogu biti preliminarni znakovi akutnog respiratornog distress sindroma (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). U takvim je okolnostima prema procjeni liječnika potrebno prekinuti primjenu efbemalenograstima alfa i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je prijavljen u bolesnika koji primaju G-CSF (npr. filgrastim i pegfilgrastim). Općenito su se događaji glomerulonefritisa povukli nakon smanjenja doze ili prestanka primjene G-CSF-a. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

Sindrom kapilarnog curenja

Sindrom kapilarnog curenja prijavljen je nakon primjene G-CSF-a, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokonzracija. Bolesnike koji su razvili simptome sindroma kapilarnog curenja potrebno je pažljivo pratiti i primijeniti im standardno simptomatsko liječenje, koje može uključivati potrebu za intenzivnom njegom (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene efbemalenograstima alfa prijavljeni su općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije. Nakon primjene G-CSF-a prijavljeni su slučajevi rupture slezene, uključujući i neke sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zato je potrebno pažljivo pratiti veličinu slezene (npr. kliničkim pregledom, ultrazvukom). Dijagnozu rupture slezene potrebno je razmotriti u bolesnika koji su prijavili bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili bol na vrhu ramena.

Trombocitopenija i anemija

Liječenje samo efbemalenograstimom alfa ne isključuje razvoj trombocitopenije i anemije jer se puna doza mijelosupresivne kemoterapije održava prema propisanom rasporedu. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez pri primjeni pojedinačnih ili kombiniranih kemoterapeutika za koje je poznato da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Anemija srpastih stanica

Krize srpastih stanica povezane su s primjenom G-CSF-a u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (vidjeti dio 4.8). Zato liječnici trebaju s oprezom propisivati efbemalenograstim alfa u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili s bolesti srpastih stanica te pažljivo pratiti kliničke i laboratorijske parametre zbog moguće povezanosti ovog lijeka s povećanjem slezene i vazookluzivnom krizom.

Leukocitoza

Broj leukocita od $100 \times 10^9/l$ ili veći primijećen je u bolesnika koji su primali G-CSF. Nisu prijavljeni štetni događaji koji bi se mogli izravno pripisati ovom stupnju leukocitoze. Takvo povećanje broja leukocita je prolazno, a obično se uočava 24 do 48 sati nakon primjene i u skladu je s farmakodinamičkim učincima ovog lijeka. U skladu s kliničkim učincima i potencijalom za razvoj leukocitoze, broj leukocita potrebno je redovito kontrolirati tijekom terapije. Ako broj leukocita nakon očekivane najniže vrijednosti prelazi $50 \times 10^9/l$, potrebno je odmah prekinuti primjenu ovog lijeka.

Preosjetljivost

U bolesnika koji su se liječili G-CSF-om prijavljena je preosjetljivost, uključujući ozbiljne alergijske reakcije, koja se može javiti kod prvog ili naknadnog liječenja. Potrebno je trajno prekinuti primjenu efbemalenograstima alfa u bolesnika s klinički značajnom preosjetljivošću. Efbemalenograstim alfa ne smije se primjenjivati u bolesnika s preosjetljivošću na efbemalenograstim alfa u anamnezi. Potreban je oprez ako se efbemalenograstim alfa primjenjuje u bolesnika s ozbiljnim alergijskim reakcijama na druge G-CSF lijekove u anamnezi jer se ne može isključiti rizik od križne reaktivnosti. U takvim je okolnostima efbemalenograstim alfa potrebno primjenjivati prema nahođenju liječnika i uz prikladnu procjenu rizika i koristi. Ako dođe do ozbiljnih alergijskih reakcija, potrebno je primijeniti odgovarajuću terapiju uz pažljivo praćenje bolesnika tijekom nekoliko dana.

Stevens-Johnsonov sindrom

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), koji može biti opasan po život ili smrtonosan, rijetko je prijavljen u vezi s liječenjem G-CSF-om. Ako se u bolesnika razvio SJS uz primjenu efbemalenograstima alfa, ni u jednom trenutku se tog bolesnika ne smije ponovno započeti liječiti efbemalenograstimom alfa.

Imunogenost

Kao i sa svim terapijskim proteinima, postoji potencijal za razvoj imunogenosti. Stopa stvaranja antitijela protiv efbemalenograstima alfa općenito je niska. Vezujuća antitijela pojavljuju se kao što je i očekivano sa svim biološkim lijekovima; međutim, do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Aortitis

Aortitis je prijavljen nakon primjene G-CSF-a u zdravih ispitanika i u bolesnika s rakom. Simptomi su uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povećane upalne markere (npr. c-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran snimanjem kompjuteriziranom tomografijom (engl. *computed tomography*, CT) i općenito se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a (također vidjeti dio 4.8).

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća

Mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) primijećeni su nakon primjene nekih G-CSF-a (npr. pegfilgrastima) zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s rakom dojke i rakom pluća potrebno je pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

Druga upozorenja

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ryzneuta za mobilizaciju krvnih progenitorskih stanica u bolesnika ili zdravih darivatelja nije prikladno procijenjena.

Povećana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorom rasta povezana je s prolaznim pozitivnim nalazima snimanja kostiju. To treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata snimanja kostiju.

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednoj napunjenoj štrcaljki. Potrebno je uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 20 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Guma - lateks

Kapica igle napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (lateks), koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog potencijalne osjetljivosti brzodijelećih mijeloidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, efbemalenograstim alfa potrebno je primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije i najmanje 14 dana prije sljedeće doze kemoterapije. Pokazalo se da istodobna primjena lijeka Ryzneuta s kemoterapijom (tj. primjena istog dana) potencira mijelosupresiju.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu posebno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno ispitivan. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ryzneuta nisu procijenjene u bolesnika koji primaju kemoterapiju povezanu s odgođenom mijelosupresijom, npr. nitrozoureju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni efbemalenograstima alfa u trudnica. Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), ne preporučuje se koristiti lijek Ryzneuta tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju efbemalenograstima alfa u majčino mlijeko; ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Ryzneuta uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Efbemalenograstim alfa nije utjecao na reproduktivnu sposobnost ili plodnost u mužjaka i ženki štakora kod primjene kumulativnih tjednih doza oko 2,2 puta viših od preporučene doze za čovjeka (na temelju površine tijela) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ryzneuta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u kostima (vrlo često $\geq 1/10$). Bol u leđima, artralgiya i bol u ekstremitetima prijavljene su često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Mišićno-koštana bol općenito je bila blaga do umjereno jaka, prolazna i u većine se bolesnika mogla kontrolirati standardnim analgeticima.

Do ozbiljnog angioedema došlo je pri naknadnim primjenama efbemalenograstima alfa (manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta. Nakon primjene G-CSF-a prijavljeni su slučajevi rupture slezene, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4)

Manje česte plućne nuspojave, primjerice plućni edem, pojavile su se pri liječenju efbemalenograstimom alfa. Druge plućne nuspojave, uključujući intersticijsku pneumoniju, plućne infiltrate i plućnu fibrozu prijavljene su nakon primjene G-CSF-a. Slučajevi respiratornog zatajenja ili ARDS-a prijavljeni su nakon primjene G-CSF-a, i mogu biti smrtonosni (vidjeti dio 4.4).

Izolirani slučajevi kriza srpastih stanica povezani su s primjenom G-CSF-a u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili bolesti srpastih stanica (vidjeti dio 4.4).

Sindrom kapilarnog curenja, koji može biti opasan po život ako se liječenje odgodi, prijavljen je u bolesnika s rakom koji se liječe kemoterapijom nakon primjene G-CSF-a; vidjeti dio 4.4 i dio „Opis odabranih nuspojava” u nastavku.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost efbemalenograstima alfa procijenjena je na temelju rezultata iz kliničkih ispitivanja. Nuspojave su podijeljene u skupine prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i u kategorije učestalosti sukladno sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava		
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)
Infekcije i infestacije			Infekcija herpesom ²
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija, splenomegalija
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperglikemija, smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja ¹	Omaglica, poremećaj okusa ² , spastičnost mišića, periferna neuropatija ² , somnolencija
Poremećaji oka			Pojačana lakrimacija
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica ¹	
Srčani poremećaji			Tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji			Vaskulitis, navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Plućni edem, epistaksa, orofaringealna bol, kašalj, dispneja, suhoća nosa
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina ¹ , proljev ¹ , povraćanje ¹	Stomatitis, suha usta, dispepsija, bol u abdomenu, disfagija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Alopecija, urtikarija ¹ , alergijski dermatitis, osip, dermatitis, eritem, toksična kožna erupcija, makulopapularni osip, pruritus, ekcem, suha koža, poremećaj na koži, angioedem, hladan znoj, noćno znojenje, onihalgija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Bol u leđima, artralgija, bol u ekstremitetima	Mijalgija, osteoartritis, mišićno- koštana nelagoda, bol u vratu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija ¹ , umor ¹ , pireksija ¹	Reakcije na mjestu injiciranja ² , periferno oticanje, zimica, žed
Pretrage		Povećan broj leukocita ¹ , Povišena vrijednost alanin aminotransferaze ¹ , Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze ¹	Povećan broj neutrofila, Povišena vrijednost kreatinina u krvi, Povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze Povećana tjelesna težina
Kategorija učestalosti procijenjena je iz statističkih izračuna na temelju 488 bolesnika koji su primali lijek Ryzneuta u četiri klinička ispitivanja.			
¹ Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava” u nastavku.			
² Uključuje više pojmova nuspojava.			

Opis odabranih nuspojava

Mučnina, povraćanje, proljev, astenija, umor, pireksija, vrtoglavica i glavobolja često su primijećene u bolesnika koji su primali kemoterapiju.

Prijavljen je jedan slučaj ozbiljne urtikarije nakon liječenja efbemalenograstimom alfa.

Povećanje broja leukocita često je prijavljeno nakon liječenja efbemalenograstimom alfa. Leukocitoza (broj leukocita $> 100 \times 10^9/l$) prijavljena je nakon primjene G-CSF-a (vidjeti dio 4.4).

Povišenje vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) često je primijećeno u bolesnika nakon što su primili efbemalenograstim alfa nakon citotoksične kemoterapije. Ta su povišenja prolazna i vraćaju se na početnu vrijednost.

Određene nuspojave još nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima efbemalenograstima alfa, ali općenito je prihvaćeno da se pripisuju G-CSF-u i derivatima:

Povećan rizik od MDS-a/AML-a primijećen je u epidemiološkom ispitivanju nakon upotrebe nekih G-CSF-ova zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti prijavljene su nakon primjene G-CSF-a (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi sindroma kapilarnog curenja prijavljeni su nakon primjene G-CSF-a, a karakterizira ih hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Sindrom kapilarnog curenja općenito se pojavio u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolesti, sepsom, bolesnika koji primaju kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Aortitis se može pojaviti nakon primjene G-CSF-a (vidjeti dio 4.4).

Stevens-Johnsonov sindrom i Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) se mogu pojaviti nakon primjene G-CSF-a (vidjeti dio 4.4).

Glomerulonefritis se može pojaviti nakon primjene G-CSF-a (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Jedan ispitanik koji je dobio efbemalenograstim alfa u dozi od 40 mg tijekom jednog ciklusa kemoterapije (injekcije od 20 mg primijenjene na uzastopne dane) prijavio je štetne događaje koji su bili slični onima u ispitanika koji su primali manje doze efbemalenograstima alfa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, faktori stimulacije kolonija, ATK oznaka: L03AA18

Mehanizam djelovanja

Ljudski faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) je glikoprotein, koji regulira proizvodnju i otpuštanje neutrofila iz koštane srži.

Farmakodinamički učinci

Efbemalenograstim alfa je rekombinantni fuzijski protein koji sadrži G-CSF povezan s Fc regijom ljudskog IgG2 putem veze od 16 aminokiselina. Efbemalenograstim alfa u otopini formira kovalentno vezane dimere (disulfidne veze između Fc regija) i ima strukturu poput imunoglobina. Efbemalenograstim alfa je oblik G-CSF-a produljenog djelovanja uslijed smanjenog bubrežnog klirensa. Efbemalenograstim alfa i drugi G-CSF-ovi imaju jednake mehanizme djelovanja te dovode do značajnog povećanja broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata i manjeg povećanja broja monocita i/ili limfocita.

Neutrofili nastali kao odgovor na G-CSF imaju normalnu ili poboljšanu funkciju kako je pokazano ispitivanjima kemotaktičke i fagocitne funkcije. Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF je pokazao *in vitro* stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne stanice. G-CSF može potaknuti rast mijeloidnih stanica *in vitro*, uključujući maligne stanice, a slični se učinci mogu primijetiti i na nekim nemijeloidnim stanicama *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s rakom dojke procijenjen je učinak efbemalenograstima alfa na trajanje neutropenije i incidenciju febrilne neutropenije nakon primjene režima kemoterapije povezanog s razvojem febrilne neutropenije sa stopom od 30 – 40 % (docetaksel 75 mg/m² i doksorubicin 60 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa). Sto dvadeset dva bolesnika randomizirana su u omjeru 2 : 1 kako bi primili ili jednu dozu od 20 mg efbemalenograstima alfa ili placebo otprilike 24 sata (2. dan) nakon kemoterapije u 1. ciklusu; svi ispitanici primili su efbemalenograstim alfa u 2. – 4. ciklusu. Srednja vrijednost trajanja neutropenije 4. stupnja u 1. ciklusu, kao primarna mjera ishoda, bila je niža za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala efbemalenograstim alfa u usporedbi s bolesnicima u skupini koja je primala placebo (1,3 dana naspram 3,9 dana, $p < 0,001$), a niža je bila i incidencija febrilne neutropenije (5 % naspram 26 %, $p < 0,001$). U skladu sa smanjenjem incidencije febrilne neutropenije, incidencija intravenske primjene antiinfektivnih lijekova u 1. ciklusu također je bila niža u skupini koja je primala efbemalenograstim alfa u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (4 % naspram 18 %).

Dvama dodatnim randomiziranim, aktivnim lijekom kontroliranim ispitivanjima, efbemalenograstim alfa primijenjen u dozi od 20 mg jedanput po ciklusu uspoređen je s pegfilgrastimom primijenjenim jedanput po ciklusu ($n = 393$), ili filgrastimom ($n = 239$) koji se primjenjivao svakodnevno za smanjenje trajanja neutropenije i incidencije febrilne neutropenije u bolesnika s rakom dojke koji su primali mijelosupresivnu kemoterapiju. U usporedbi s pegfilgrastimom, bolesnici s metastatskim ili nemetastatskim rakom dojke primali su režim koji je uključivao docetaksel i ciklofosamid. U ovom ispitivanju, srednja vrijednost trajanja neutropenije 4. stupnja u 1. ciklusu u skupinama koje su primale efbemalenograstim alfa odnosno pegfilgrastim bila je 0,2 dana (razlika 0,0 dana, 95 % CI -0,1; 0,1). Tijekom cijelog ispitivanja, stopa febrilne neutropenije bila je 3,0 % u bolesnika koji su liječeni efbemalenograstimom alfa u usporedbi s 0,5 % u bolesnika liječenih pegfilgrastimom (razlika 2,5 %, 95 % CI -7,3 %, 12,4 %). U usporedbi s filgrastimom (medijan od 8 dnevnih doza), bolesnici s nemetastatskim rakom dojke primali su režim koji je uključivao epirubicin i ciklofosamid. U ovom ispitivanju, srednja vrijednost trajanja neutropenije 4. stupnja u 1. ciklusu u skupini koja je primala efbemalenograstim alfa bila je 0,3 dana, a u skupini koja je primala filgrastim bila je 0,2 dana (medijan razlike 0,0 dana, 95 % CI -0,0; 0,0). Tijekom cijelog ispitivanja, stopa febrilne neutropenije bila je 0,8 % u bolesnika liječenih efbemalenograstimom alfa u usporedbi s 1,7 % u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika -0,8 %, 95 % CI -4 %, 2 %).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ryzneuta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje neutropenije izazvane kemoterapijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane injekcije efbemalenograstima alfa, vršna koncentracija efbemalenograstima alfa u serumu postiže se 36 sati [min. – maks.: 6 – 96 sati] nakon doziranja, a koncentracije efbemalenograstima alfa u serumu su održane tijekom razdoblja neutropenije nakon mijelosupresivne kemoterapije.

Distribucija

Prividni volumen distribucije u rasponu je od 395 do 5679 ml/kg.

Biotransformacija

Očekuje se da će se efbemalenograstim alfa metabolizirati u male peptide kataboličkim putevima.

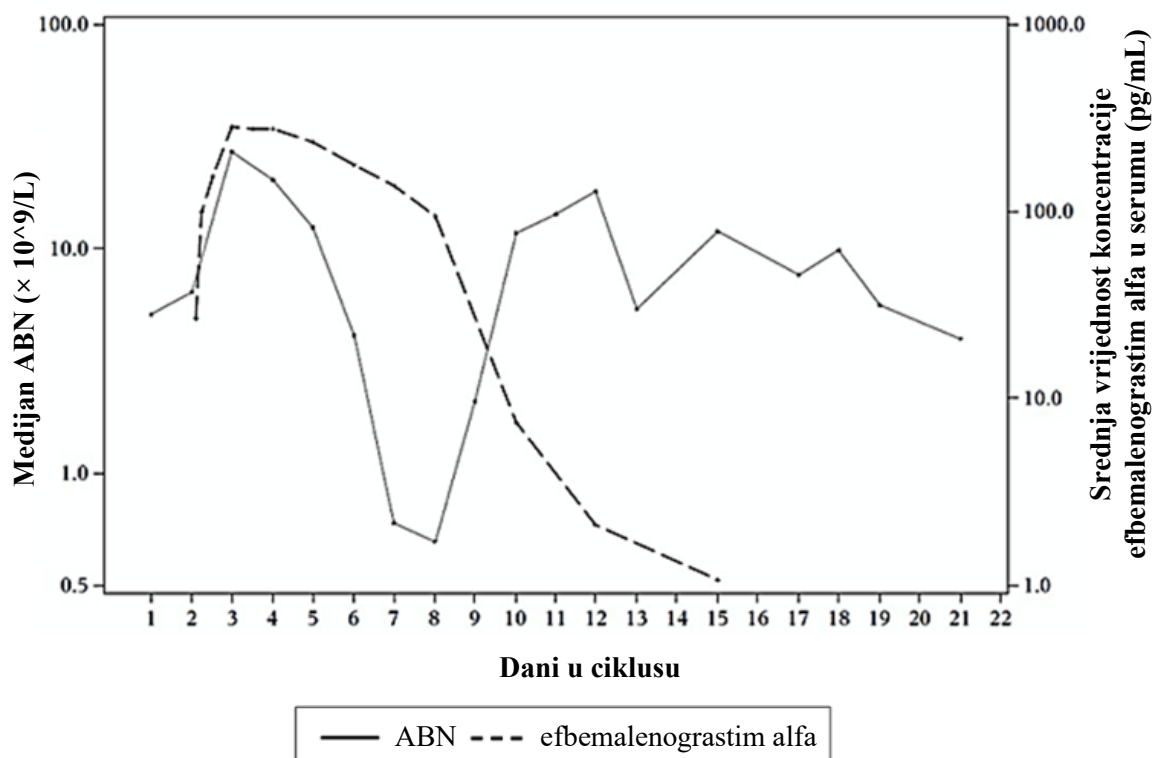
Eliminacija

Čini se da se efbemalenograstim alfa uglavnom eliminira klirensom posredovanim neutrofilima, koji postane zasićen pri većim dozama. U skladu sa samoregulatornim mehanizmom klirensa, koncentracija efbemalenograstima alfa u serumu brzo opada s početkom oporavka broja neutrofila (vidjeti sliku 1). Raspon poluvijeka je od 19 do 84 sata nakon supkutane injekcije.

Linearnost/nelinearnost

Efbemalenograstim alfa je pokazao nelinearnu i vremenski ovisnu farmakokinetiku pri rasponu doze od 30 do 360 µg/kg.

Slika 1. Profil medijana koncentracije efbemalenograstima alfa u serumu i apsolutni broj neutrofila (ABN) nakon jedne injekcije od 320 µg/kg u bolesnika liječenih kemoterapijom



Zbog mehanizma klirensa posredovanog neutrofilima ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega ili jetre utjecati na farmakokinetiku efbemalenograstima alfa (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Ograničeni podaci pokazuju da je farmakokinetika efbemalenograstima alfa u starijih ispitanika (> 65 godina) slična onoj u odraslih.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici efbemalenograstima alfa u djece.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim ispitivanjama toksičnosti ponovljenih doza pokazali su očekivane farmakološke učinke uključujući povećanje broja leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

Nisu uočeni štetni događaji u potomstvu skotnih ženki štakora ili kunića koji su supkutano primili efbemalenograstim alfa u kumulativnim dozama koje iznose približno 2,6 odnosno 0,7 puta vrijednosti preporučene doze za čovjeka. Slična ispitivanja drugih G-CSF lijekova u kunića pokazala su embrio/fetalnu toksičnost (gubitak embrija) pri kumulativnim dozama približno 4 puta većima od preporučene doze za čovjeka, što nije uočeno kada su skotne ženke kunića bile izložene dozama koje odgovaraju preporučenoj dozi za čovjeka. Ispitivanja na štakorima pokazala su da supkutana primjena efbemalenograstima alfa ne utječe na reproduktivnu sposobnost, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa te intrauterino preživljavanje. Relevantnost ovih rezultata za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev acetat trihidrat
Ledena acetatna kiselina
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Edetatna kiselina
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ryzneuta se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 48 sati. Lijek Ryzneuta ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 48 sati treba baciti.

Ne zamrzavati. Slučajno izlaganje temperaturama smrzavanja tijekom jednokratnog razdoblja kraćeg od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost lijeka Ryzneuta.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I), s gumenim čepom, iglom od nehrđajućeg čelika i kapicom igle.

Kapica igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (lateks) (vidjeti dio 4.4).

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 ml otopine za injekciju.

Veličina pakiranja: jedna napunjena štrcaljka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije upotrebe potrebno je vizualno provjeriti sadrži li otopina lijeka Ryzneuta krute čestice. Smije se ubrizgati samo bistra i bezbojna otopina.

Nemojte tresti. Presnažno protresanje može prouzročiti agregaciju efbemalenograstima alfa i tako ga učiniti biološki neaktivnim.

Ostavite napunjenu štrcaljku da dosegne sobnu temperaturu oko 30 minuta prije ubrizgavanja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Evive Biotechnology Ireland LTD

20 Kildare Street
Dublin 2
D02 T3V7
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1793/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ryzneuta 20 mg otopina za injekciju
efbemalenograstim alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg efbemalenograstima alfa u 1 ml otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 20, edetatna kiselina, voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Samo za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Ne zamrzavati niti tresti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1793/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ryzneuta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (PODLOŽAK) ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

Ryzneuta 20 mg otopina za injekciju
efbemalenograstim alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ryzneuta 20 mg injekcija
efbemalenograstim alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ryzneuta 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki efbemalenograstim alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ryzneuta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ryzneuta
3. Kako primjenjivati lijek Ryzneuta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Ryzneuta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ryzneuta i za što se koristi

Što je Ryzneuta i za što se koristi

Ryzneuta sadrži djelatnu tvar efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa je protein proizveden u stanicama u laboratoriju. Pripada skupini proteina koji se nazivaju „citokini” i veoma je sličan prirodnom proteinu kojeg stvara Vaše tijelo i koji se zove faktor stimulacije rasta kolonije granulocita, a sudjeluje u proizvodnji bijelih krvnih stanica u koštanoj srži. Bijele krvne stanice pomažu Vašem tijelu u borbi protiv infekcije, ali kemoterapija može uzrokovati smanjenje količine bijelih krvnih stanica u Vašem tijelu. Ako je broj bijelih krvnih stanica premalen, Vaše se tijelo ne može boriti protiv bakterija, što može povećati rizik od infekcija.

Ryzneuta se primjenjuje u odraslih bolesnika koji primaju lijekove protiv raka, poznate pod nazivom „kemoterapija”. Ryzneuta se daje:

- kako bi se smanjilo trajanje „neutropenije” (snižen broj bijelih krvnih stanica);
- kako bi se smanjila mogućnost dobivanja „febrilne neutropenije” (snižen broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom).

Neutropeniju i febrilnu neutropeniju može uzrokovati primjena lijekova koji uništavaju brzorastuće stanice, primjerice kemoterapija.

Kako Ryzneuta djeluje

Ryzneuta djeluje tako što pomaže koštanoj srži da proizvodi više bijelih krvnih stanica koje pomažu Vašem tijelu da se bori protiv infekcije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ryzneuta

Nemojte primjenjivati lijek Ryzneuta

- ako ste alergični na efbemalenograstim alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Nemojte primjenjivati lijek Ryzneuta ako se to odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Ryzneuta.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Ryzneuta:

- ako ste nedavno imali ozbiljnu plućnu infekciju, tekućinu u plućima, upalu u plućima (intersticijska bolest pluća) ili neuobičajeni rendgenski nalaz pluća (plućna infiltracija)
- ako imate izmijenjen broj krvnih stanica (primjerice povećan broj bijelih krvnih stanica ili anemiju) ili smanjen broj trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi – liječnik će Vas možda pažljivije pratiti
- ako imate anemiju srpastih stanica – liječnik će možda detaljnije pratiti Vaše stanje
- ako imate alergiju na lateks – kapica igle na štrcaljki može uzrokovati teške alergijske reakcije

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Ryzneuta.

Tijekom liječenja lijekom Ryzneuta obratite pozornost na sljedeće znakove i simptome:

- nizak krvni tlak, primjerice slabost i ošamućenost, otežano disanje, oticanje lica, crvena koža i navale crvenila, kožni osip i područja kože koja svrbe – to mogu biti znakovi alergijske reakcije
- kašalj, vrućica i otežano disanje – to mogu biti znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS)
- oticanje ili podbuhlost, manja učestalost mokrenja, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće u trbuhu te opći osjećaj umora – to mogu biti znakovi sindroma kapilarnog curenja (stanja u kojem tekućina curi iz malih krvnih žila).
- bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili bol na vrhu ramena – to mogu biti znakovi problema sa slezenom (splenomegalija, puknuće slezene)
- vrućica, bol u želucu, opći osjećaj nelagode, bol u leđima – to mogu biti znakovi upale aorte.

Odmah recite liječniku ako uočite bilo koje od navedenih znakova. Možda će Vam biti potreban hitan medicinski tretman.

Provjere krvi i urina

Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krv i urin – jer lijekovi poput lijeka Ryzneuta mogu oštetiti sitne filtre (glomeruli) u Vašim bubrezima.

Rizik od raka krvi

Ako dobijete rak krvi, primjerice kroničnu mijeloičnu leukemiju (KML), akutnu mijeloičnu leukemiju (AML) mijelodisplastični sindrom (MDS) ili ste podložni razvoju raka krvi, ne smijete primiti lijek Ryzneuta, osim ako Vam liječnik kaže suprotno.

Ako lijek prestane pravilno djelovati

Ako ovaj lijek prestane djelovati onako kako bi trebao, Vaš će liječnik potražiti razloge zašto. To može značiti da ste razvili protutijela koja sprječavaju da lijek pravilno djeluje.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer nije poznato je li siguran i učinkovit u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ryzneuta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite ovaj lijek.

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena lijeka Ryzneuta tijekom trudnoće. Može postojati rizik za nerođeno dijete. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite ovaj lijek.

Kontracepcija u žena

Žene koje mogu ostati trudne trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju (kontrola začeća) tijekom uzimanja lijeka Ryzneuta.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lijek Ryzneuta u majčino mlijeko. Obavijestite svog liječnika o tome dojite li ili planirate li dojit. Vaš će Vam liječnik pomoći odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Ryzneuta uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Ryzneuta za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ryzneuta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada s alatima ili strojevima.

Ryzneuta sadrži sorbitol (E420), natrij i lateks

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednoj dozi od 20 mg.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 20 mg, tj. zanemarive količine natrija. Kapica igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (lateks), koja može izazvati alergijske reakcije.

3. Kako primjenjivati lijek Ryzneuta

Kako primijeniti lijek Ryzneuta

Uvijek uzmite lijek Ryzneuta točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ovaj se lijek daje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

Samostalna primjena lijeka Ryzneuta

Vaš liječnik možda će odlučiti da bi za Vas bilo praktičnije da si sami ubrizgavate lijek Ryzneuta. Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako ga samostalno ubrizgati. Nemojte pokušavati ubrizgati lijek ako niste prethodno za to obučeni.

Za daljnje upute o samostalnoj primjeni lijeka Ryzneuta pročitajte dio na kraju ovih uputa.

Nemojte snažno tresti lijek Ryzneuta jer bi to moglo utjecati na njegovo djelovanje.

Koja količina lijeka Ryzneuta se daje i koliko često

Preporučena doza je jedna injekcija od 20 mg, koja se daje na kraju svakog ciklusa kemoterapije - najmanje 24 sata nakon posljednje doze kemoterapije u tom ciklusu.

Ako primijenite više lijeka Ryzneuta nego što ste trebali

Mogli biste primijetiti slične nuspojave kao i kada ste primijenili preporučenu dozu. Ako primijenite više lijeka Ryzneuta nego što ste trebali, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Ryzneuta

Ako samostalno ubrizgavate lijek i zaboravili ste primijeniti dozu lijeka Ryzneuta, obratite se liječniku kako biste raspravili kada biste trebali ubrizgati sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Recite svom liječniku ako primijetite ove simptome.

Najozbiljnije nuspojave

Odmah recite liječniku ili medicinskoj sestri i odmah potražite medicinsku pomoć ako Vam se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma.

- Reakcije, primjerice ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju i angioedem (osip, slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica).
- Bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili lijevom ramenu može biti simptom povećane slezene i puknuća slezene, od kojih potonja može biti smrtonosna.
- Kašalj, otežano ili bolno disanje, tjeskoba i nemir mogu biti znakovi plućnih stanja, primjerice plućnog edema, intersticijske upale pluća, plućnih infiltrata, plućne fibroze, respiratornog zatajenja i akutnog respiratornog distres sindroma.
- Oticanje ili podbuhlost, što može biti povezano s manjom učestalosti mokrenja, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće u trbuhu te opći osjećaj umora. Ovi se simptomi obično razvijaju brzo. Ovo bi mogli biti simptomi sindroma kapilarnog curenja, koji uzrokuje curenje krvi iz malih krvnih žila u Vaše tijelo i zahtijeva hitnu medicinsku pomoć.

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- bol u kostima

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol u leđima, zglobovima, udovima
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- osjećaj umora
- osjećaj slabosti ili opće loše osjećanje
- vrućica
- vrtoglavica
- glavobolja
- promjene u nalazima krvi:
 - visoka razina bijelih krvnih stanica
 - visoka razina alanin aminotransferaze (ALT)
 - visoka razina aspartat aminotransferaze (AST)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- infekcija herpesom
- gubitak apetita
- omaglica
- poremećaj okusa
- grčevi mišića
- osjećaj utrnulosti, trnci, peckanje (periferna neuropatija)
- omamljenost
- suzne oči
- vrlo brzi otkucaji srca
- navale vrućine
- vaskulitis (upala krvnih žila u koži)
- suh nos, krvarenje iz nosa

- bol u ustima ili grlu
- kašalj
- otežano disanje
- upala sluznice u ustima (stomatitis)
- suha usta
- problemi s probavom (npr. žgaravica)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- problemi s gutanjem
- gubitak dlaka (alopecija)
- kožne reakcije, primjerice osip, svrbež, koprivnjača, crvene točkice, mjehurići, papule, ekcem, suha koža
- hladan znoj
- noćno znojenje
- bol u noktima
- bol u mišićima
- bol u vratu
- reakcije na mjestu injiciranja, uključujući crvenilo na mjestu injiciranja, bol, svrbež
- zadržavanje tekućine koje uzrokuje oticanje u donjem dijelu nogu i šaka (periferno oticanje)
- zimica
- žeđ
- povećana tjelesna težina
- promjene u nalazima krvi:
visoka razina neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica)
niska razina neutrofila
niska razina bijelih krvnih stanica
niska razina hemoglobina (anemija)
niska razina trombocita
visoka razina šećera u krvi
visoka razina kreatinina (mjera funkcije bubrega)
visoka razina gama-glutamilttransferaze (enzim jetre)

Nuspojave koje su primijećene kod primjene sličnih lijekova, ali još nisu primijećene kod primjene lijeka Ryzneuta

- poremećaji krvi (mijelodisplastični sindrom [MDS] ili akutna mijeloična leukemija [AML])
- krize srpastih stanica u bolesnika s anemijom srpastih stanica
- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo)
- Stevens-Johnsonov sindrom, koji se može pojaviti u obliku crvenkastih mrlja nalik na metu ili kružnih mrlja često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenje kože, vriedovi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima, a može mu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi.
- Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatitoza) manifestira se kao izdignute, bolne promjene boje šljive na udovima i ponekad na licu i vratu, praćene vrućicom, međutim i drugi faktori mogu imati ulogu u tome.
- oštećenje sitnih filtara u bubrežima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Ryzneuta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Lijek Ryzneuta možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C) ne dulje od 2 dana. Nakon što se lijek Ryzneuta izvadi iz hladnjaka i dosegne sobnu temperaturu (ne višu od 30 °C), mora se ili iskoristiti u roku od 2 dana ili baciti.

Ne zamrzavati. Lijek Ryzneuta se smije upotrijebiti ako je bio slučajno zamrznut u jednokratnom razdoblju kraćem od 24 sata.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite da je zamućen ili sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad.

Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ryzneuta sadrži

- Djelatna tvar je efbemalenograstim alfa. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg efbemalenograstima alfa u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbit 20, edetatna kiselina (EDTA) i voda za injekcije. Pogledajte dio 2. „Ryzneuta sadrži sorbitol (E420), natrij i lateks”.

Kako Ryzneuta izgleda i sadržaj pakiranja

Ryzneuta je bistra, bezbojna otopina za injekciju (injekcija) u staklenoj napunjenoj štrcaljki (20 mg/1 ml) s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i kapicom igle.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Deutschland

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

Österreich

Astro Pharma GmbH

Allerheiligenplatz 4

A-1200 Wien

Telefon: +43 (1) 979 9860

Telefaks: +43 (1) 979 2540

E-pošta: office@astropharma.at

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

RYZNEUTA – Upute za uporabu

Upute za uporabu Ryzneuta 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki efbemalenograstim alfa Injekcija za supkutanu primjenu

Ova uputa o lijeku sadrži informacije o tome kako ubrizgati lijek Ryzneuta – pročitajte cijele upute prije nego što počnete upotrebljavati lijek Ryzneuta.

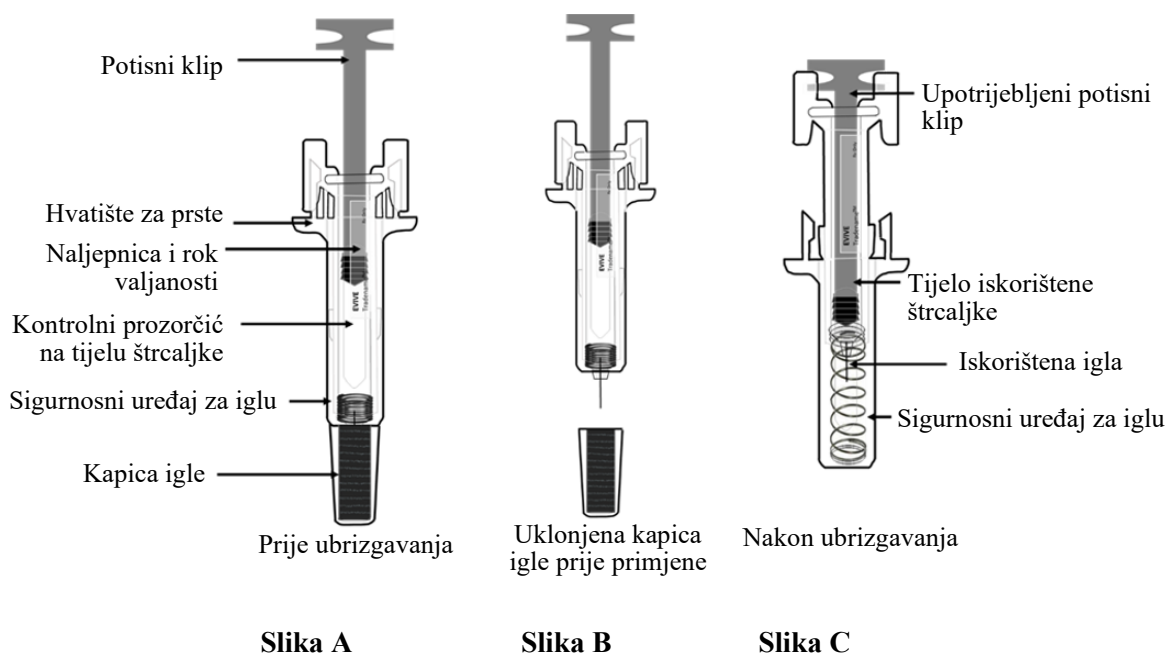
Važno je da si ne pokušavate ubrizgati lijek sami osim ako su Vas prethodno za to obučili liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik. Ako imate pitanja o ubrizgavanju, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć.

Kako izgleda napunjena štrcaljka lijeka Ryzneuta

Slika A: Nova štrcaljka s kapicom na igli

Slika B: Nova štrcaljka bez kapice na igli

Slika C: Iskorištena štrcaljka pokazuje aktiviran sigurnosni uređaj



Važno: prije nego što počnete s ubrizgavanjem

- Ryzneuta je samo za supkutanu injekciju (ubrizgajte izravno u masni sloj ispod kože).
- Lijek Ryzneuta čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ostavite štrcaljku da dosegne sobnu temperaturu oko 30 minuta prije nego što date injekciju.
- Igla je prekrivena sivom kapicom za iglu koja se mora ukloniti prije ubrizgavanja (vidjeti **sliku B**).
- Kapica igle sadrži suhu prirodnu gumu (lateks). Ne smijete primjenjivati lijek Ryzneuta ako ste alergični na lateks.
- Napunjena štrcaljka ima sigurnosni uređaj za iglu koji će se aktivirati kako bi pokrio iglu nakon završetka ubrizgavanja. Sigurnosni uređaj za iglu će pomoći spriječiti ozljede ubodom igle (vidjeti **sliku C**).

- Bacite iskorištene štrcaljke u neprobojni spremnik za odlaganje oštih predmeta čim završite s ubrizgavanjem. Pogledajte „Odlaganje lijeka Ryzneuta” na kraju uputa.

Mjere opreza:

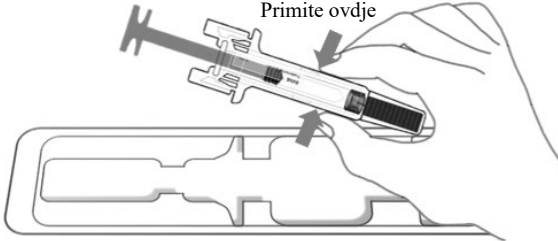
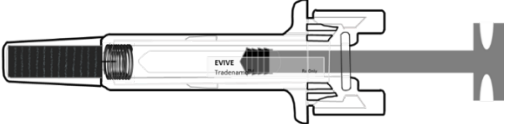
- × Nemojte upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici napunjene štrcaljke.
- × Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.
- × Nemojte ponovno upotrebljavati napunjenu štrcaljku.
- × Nemojte uklanjati sivu kapicu igle s napunjene štrcaljke dok niste spremni za ubrizgavanje.
- × Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je kutija otvorena ili oštećena.
- × Nemojte primati potisni klip štrcaljke.
- × Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu. Napunjena štrcaljka može biti slomljena čak i ako ne vidite lom. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.
- × Nemojte gurnuti prozirni sigurnosni uređaj preko igle prije nego što date injekciju. Time će se „aktivirati” ili zaključati prozirni sigurnosni uređaj. Ako je Vaš uređaj već zaključan, upotrijebite drugu napunjenu štrcaljku koja nije aktivirana i koja je spremna za upotrebu.

Pribor potreban za davanje injekcije:

- Jedna napunjena štrcaljka lijeka Ryzneuta
- Alkoholni tupfer
- Pamučna vata ili gaza
- Flaster
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta – pogledajte „Odlaganje lijeka Ryzneuta” na kraju ovih uputa.

Priprema lijeka Ryzneuta za ubrizgavanje

1	Izvadite kutiju lijeka Ryzneuta iz hladnjaka. Uklonite podložak sa štrcaljkom iz kutije i postavite ga na čistu, ravnu radnu površinu. Ostavite štrcaljku da dosegne sobnu temperaturu oko 30 minuta prije nego što date injekciju. × Nemojte zagrijavati štrcaljku pomoću izvora topline niti ostavljati štrcaljku na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
2	Sakupite sav pribor i postavite ga na čistu, dobro osvijetljenu radnu površinu: • Lijek Ryzneuta • Alkoholni tupfer • Pamučna vata ili gaza • Flaster • Spremnik za odlaganje oštih predmeta ili sličan spremnik koji zadovoljava lokalne uvjete

3	Povucite pokrov podloška kako biste otvorili podložak sa štrcaljkom. Primite prozirni sigurnosni uređaj za iglu kako biste izvadili napunjenu štrcaljku s podloška kao što je prikazano. Iz sigurnosnih razloga: × Nemojte primati potisni klip štrcaljke. × Nemojte primati sivu kapicu igle. × Nemojte tresti. × Nemojte uklanjati kapicu sa štrcaljke prije nego što budete spremni za ubrizgavanje.	
4	Provjerite lijek i napunjenu štrcaljku. Pobrinite se da je lijek u napunjenoj štrcaljki bistar, bezbojan i da u njemu nema vidljivih čestica. × Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku: • ako je lijek zamućen, ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice. • ako bilo koji dio izgleda napuknut ili je slomljen. • ako je pala. • ako nedostaje siva kapica igle ili ako nije sigurno pričvršćena. • ako je prošao rok valjanosti naznačen na naljepnici. U svim prethodno navedenim slučajevima upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.	

Priprema mjesta ubrizgavanja

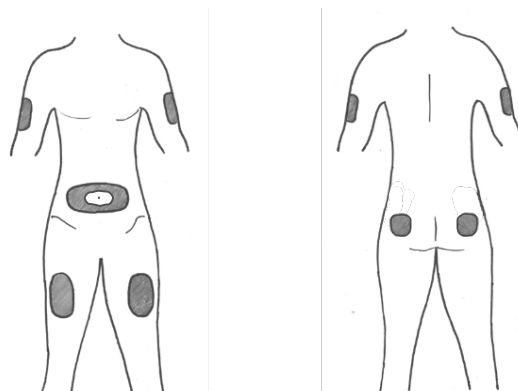
5

Odaberite mjesto ubrizgavanja kao što je prikazano na dijagramu desno (sivo područje). Možete upotrijebiti:

- bedro.
- područje trbuha, osim područja unutar 5 cm oko pupka.
- gornji vanjski dio stražnjice (samo ako Vam netko drugi ubrizgava lijek).
- vanjski dio nadlaktice (samo ako Vam netko drugi ubrizgava lijek).

Ako želite koristiti isto mjesto ubrizgavanja (primjerice bedro ili ruku), pobrinite se da nije na mjestu ubrizgavanja koje ste koristili za prethodnu injekciju.

- × Nemojte ubrizgavati u područje kože koje je osjetljivo, prekriveno modricama, crveno ili tvrdo.
- × Nemojte ubrizgavati u područja kože s ožiljcima ili strijama.

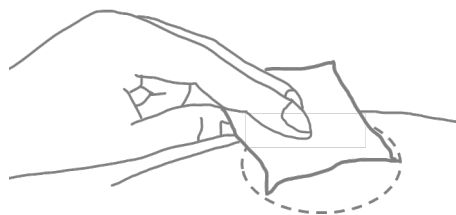


6

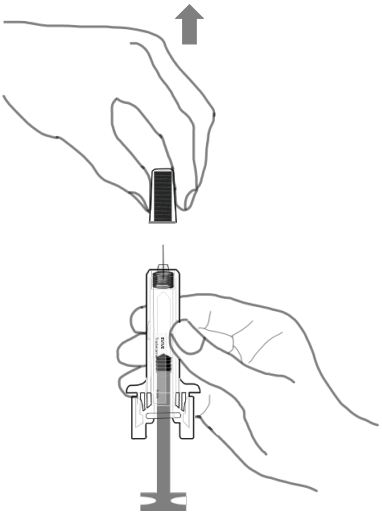
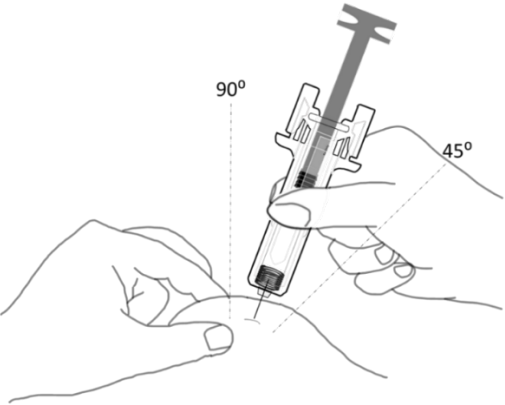
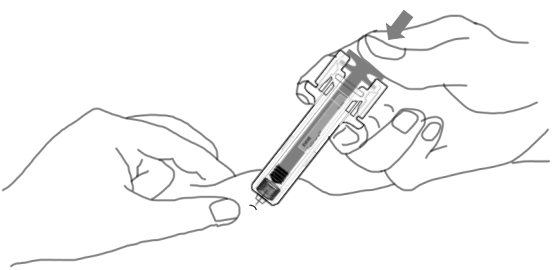
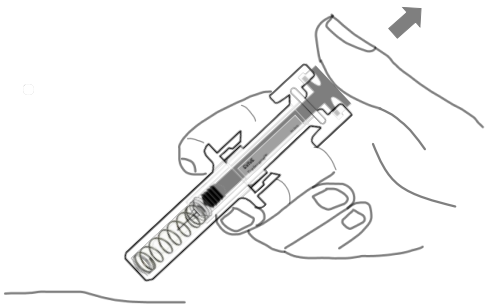
Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

Očistite mjesto ubrizgavanja alkoholnim tupferom. Ostavite kožu da se osuši.

- × Nemojte sušiti očišćenu kožu vrućim zrakom ili puhanjem.
- × Nemojte ponovno dirati ovo područje prije ubrizgavanja.



Ubrizgavanje lijeka Ryzneuta

7	Držite napunjenu štrcaljku za sigurnosni uređaj štrcaljke. Pažljivo skinite sivu kapicu igle tako da ju povučete ravno s tijela štrcaljke. U svakom trenutku držite ruke dalje od igle. × Nemojte okretati ili savijati sivu kapicu igle. × Nemojte držati napunjenu štrcaljku za potisni klip. × Nemojte vraćati sivu kapicu igle natrag na napunjenu štrcaljku. Odložite (bacite) sivu kapicu igle u kućni otpad ili u spremnik za odlaganje oštih predmeta.	
8	Uхватite nabor kože na mjestu ubrizgavanja kako biste dobili čvrstu površinu. • Držite nabor kože. Umetnite iglu u kožu pod kutom od 45 do 90 stupnjeva. Važno: držite nabor kože tijekom ubrizgavanja kako bi se izbjeglo intramuskularno ubrizgavanje i nemojte dirati mjesto ubrizgavanja.	
9	Polaganim i postojanim pritiskom gurnite plavi potisni klip štrcaljke dok ne dođe do dna. • Potisni klip štrcaljke potrebno je gurnuti do kraja kako bi se ubrizgala cjelokupna doza lijeka.	
10	Nakon što se ubrizga cjelokupna doza, nastavite gurati dok se ne aktivira sigurnosni uređaj. Polagano otpustite palac s potisnog klipa štrcaljke dok se sigurnosni uređaj u potpunosti ne aktivira. • Igla će se automatski povući natrag iz kože i u tijelo štrcaljke. • Uređaj će se uglaviti na mjestu i zaštititi iglu. × Nemojte pokušavati gurnuti potisni klip štrcaljke kako biste izložili iglu.	

11	Nakon što uklonite iglu, provjerite tijelo štrcaljke. • Ako se čini da u tijelu štrcaljke još uvijek ima lijeka, to znači da nije primijenjena cjelokupna doza. Provjerite mjesto ubrizgavanja. • Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili gazu na mjesto ubrizgavanja. • Primijenite flaster ako je potrebno. × Nemojte trljati mjesto ubrizgavanja. Jednu štrcaljku upotrijebite samo za jedno ubrizgavanje. Ako imate problema, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.
Odlaganje lijeka Ryzneuta	
12	Odložite iskorištenu napunjenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon upotrebe. Iskorištene štrcaljke držite izvan pogleda i dohvata djece. × Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad.
13	Iskorištene štrcaljke treba odložiti u otpad u skladu s lokalnim propisima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

