

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ryzneuta 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af efbemalenógrastími alfa* í 1 ml af stungulyfi, lausn. Styrkleiki lyfsins er 20 mg/ml.

*Raðbrigða Fc-samrunaprótein með kyrningavaxtarþætti úr mönnum sem unnið er úr spendýrafrumuræktun.

Ekki skal bera styrkleika þessa lyfs saman við styrkleika annars próteins (pegýlerað eða ópegýlerað) úr sama meðferðarflokki. Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Tært, litlaust stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ryzneuta er ætlað til að draga úr lengd daufkyrningafæðar og tíðni daufkyrningafæðar ásamt hita hjá fullorðnum sjúklingum sem fá meðferð með frumudrepani krabbameinslyfjum við illkynja sjúkdómum (að frátöldu langvinnu mergfrumuhvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameins- og/eða blóðsjúkdómalækningum skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með Ryzneuta.

Skammtar

Einn 20 mg skammtur (ein áfyllt sprauta) af Ryzneuta er ráðlagður fyrir hverja meðferðarlotu með krabbameinslyfjum, gefinn a.m.k. 24 klst. eftir frumudrepani krabbameinslyfjameðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtabreytingum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Ryzneuta hjá börnum og engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ryzneuta er til notkunar undir húð. Lyfið kemur í áfylltri sprautu til handvirktrar inndælingar.

Gefa skal inndælingar í læri, kvið, rass eða upphandlegg.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6. um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Illkynja frumvöxtur

Kyrningavaxtarþáttur (G-CSF) getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipuð áhrif kunna að koma fram í sumum frumum öðrum en mergfrumum *in vitro*.

Öryggi og verkun efbemalenógrastíms alfa hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni, langvarandi mergfrumuhvítblæði eða brátt mergfrumuhvítblæði. Því má ekki nota lyfið fyrir þessa sjúklinga.

Öryggi og verkun efbemalenógrastíms alfa hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð. Ekki má nota þetta lyf til að stækka skammta frumudrepandi krabbameinslyfja umfram ráðlagða skammta.

Aukaverkanir á lungu

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á lungu, einkum millivefslungnabólgu, í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF. Sjúklingar sem hafa nýlega fengið íferð í lungu eða lungnabólgu gætu verið í aukinni hættu (sjá kafla 4.8).

Komi fram einkenni frá lungum, til dæmis hósti, hiti og mæði ásamt merkjum um íferð á lungnamynd og versnandi lungnastarfsemi ásamt fjölgun dauðkyrninga, geta þau verið fyrstu vísbendingar um brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome [ARDS]). Undir slíkum kringumstæðum skal hætta gjöf efbemalenógrastíms alfa samkvæmt ákvörðun læknisins og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

Nýrahnoðrabólga

Greint hefur verið frá nýrahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá G-CSF (t.d. filgrastim og pegfilgrastim). Yfirleitt gekk nýrahnoðrabólga til baka eftir skammtaminnkun eða þegar gjöf á G-CSF var hætt. Mælt er með því að framkvæma reglulegar þvagrannsóknir.

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá háráðalekaheilkenni eftir gjöf G-CSF sem einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmín-lækkun, bjúg og blóðstyrkt (haemoconcentration). Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem fá einkenni háráðalekaheilkennis og veita hefðbundna einkennameðferð, sem gæti krafist gjörgæslumeðferðar (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Yfirleitt hefur verið greint frá einkennalausum tilvikum um miltisstækkun eftir gjöf efbemalenógrastíms alfa. Greint hefur verið frá tilvikum miltisrofs, þar með talið einhverjum banvænum, í kjölfar meðferðar með G-CSF (sjá kafla 4.8). Því skal fylgjast náið með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal miltisrof sem sjúkdómsgreiningu hjá sjúklingum sem tilkynna um verk ofarlega vinstra megin í kvið eða verk efst í vinstri öxl.

Blóðflagnafæð og blóðleysi

Meðferð með efbemalenógrastími alfa einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi þar sem hámarksskammtur mergbælandi krabbameinslyfja er áfram gefinn samkvæmt áætlun. Mælt er með reglulegu eftirliti með magni blóðflagna og blóðkornaskila. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sigðkornablóðleysi

Greint hefur verið frá sigðkornakreppu í tengslum við meðferð með G-CSF hjá sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm (sjá kafla 4.8). Læknar skulu því að gæta varúðar við ávísun efbemalenógrastíms alfa hjá sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm, fylgjast vandlega með viðeigandi klínískum þáttum og rannsóknaniðurstöðum og hafa auga með hugsanlegum tengslum þessa lyfs við miltisstækkun og æðaprengingakreppu.

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna sem nemur $100 \times 10^9/l$ eða meira hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá G-CSF. Engar aukaverkanir sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar hafa verið tilkynntar. Slík fjölgun hvítra blóðkorna er tímabundin, kemur yfirleitt fram 24 til 48 klst. eftir lyfjagjöf og er í samræmi við lyfhrif lyfsins. Meðan á meðferð stendur á að fylgjast reglulega með fjölda hvítra blóðkorna í samræmi við klínísk áhrif og með mögulega hvítfrumnafjölgun í huga. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ þegar áætluðu lággildi er náð skal tafarlaust hætta meðferð með lyfinu.

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. alvarleg ofnæmisviðbrögð, við upphaflega meðferð eða síðar meðferð hjá sjúklingum sem fá meðferð með G-CSF. Hætta skal meðferð með efbemalenógrastími alfa fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá klínískt mikilvægt ofnæmi. Efbemalenógrastím alfa má ekki gefa sjúklingum með sögu um ofnæmi fyrir efbemalenógrastími alfa. Gæta skal varúðar ef efbemalenógrastím alfa er notað hjá sjúklingum með sögu um alvarleg ofnæmisviðbrögð við öðrum G-CSF-lyfjum þar sem ekki er hægt að útiloka hættu á víxlviðbrögðum. Í slíkum tilvikum skal gefa efbemalenógrastím alfa samkvæmt ákvörðun læknisins með viðeigandi mati á áhættu og ávinningi. Ef

alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal veita viðeigandi meðferð og fylgjast náið með sjúklingnum í nokkra daga.

Stevens-Johnson heilkenni

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni (SJS), sem getur verið lífshættulegt eða banvænt, í mjög sjaldgæfum tilfellum í tengslum við meðferð með G-CSF. Ef sjúklingur hefur fengið Stevens-Johnsons heilkenni við notkun efbemalenógrastíms alfa má aldrei aftur hefja meðferð með efbemalenógrastími alfa hjá viðkomandi sjúklingi.

Ónæmingargeta

Eins og við á um öll próteinlyf er möguleiki á ónæmingargetu. Tíðni mótefnamyndunar gegn efbemalenógrastími alfa er almennt lág. Vart verður við mótefnabindingu eins og á við um öll lífefnalyf; hins vegar hafa þau ekki verið sett í samhengi við hlutleysandi virkni að svo stöddu.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvíttra blóðkorna). Oftast greindist ósæðarbólgan við tölvusneiðmyndatöku og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með G-CSF var hætt (sjá einnig kafla 4.8).

Mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein

Mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði hafa komið fram eftir notkun sumra G-CSF (t.d. pegfilgrastim) samhliða krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og lungnakrabbamein (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein með tilliti til teikna og einkenna um mergrangvaxtarheilkenni/brátt mergfrumuhvítblæði.

Önnur varnaðarorð

Ekki hefur nægilega vel verið lagt mat á öryggi og verkun Ryzneuta við losun á stofnfrumum blóðmyndandi vefs (mobilisation of blood progenitor cells) hjá sjúklingum og heilbrigðum blóðgjöfum.

Aukin blóðmyndun í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtaþáttum hefur verið tengd við tímabundnar jákvæðar niðurstöður á beinskönnun. Þetta skal haft í huga við túlkun niðurstaðna úr beinamyndatökum.

Sorbitól

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 20 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Gúmmílatex

Nálarhettan á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latex), sem getur valdið ofnæmi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að mergfrumur í örri skiptingu geta hugsanlega verið nærmar fyrir frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð skal gefa efbemalenógrastím alfa að minnsta kosti 24 klst. eftir gjöf frumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar og minnst 14 dögum fyrir næsta skammt af krabbameinslyfi. Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun Ryzneuta og krabbameinslyfja (þ.e. gjöf samdægurs) eykur mergbælingu.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra blóðmyndandi vaxtarþætti og frumuboða hafa ekki verið metnar í klínískum rannsóknum.

Möguleikinn á milliverkun við litíum, sem einnig örvar losun daufkyrninga, hefur ekki verið rannsakaður sérstaklega. Engar vísbendingar eru um að slík milliverkun yrði skaðleg.

Öryggi og verkun Ryzneuta hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð í tengslum við síðkomna mergbælingu, t.d. nítrósóþvagefni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun efbemalenógrastíms alfa hjá þunguðum konum. Þótt dýrarannsóknir hafi ekki sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3) er Ryzneuta er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað efbemalenógrastíms alfa í brjóstamjólk; ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Ryzneuta.

Frjósemi

Efbemalenógrastím alfa hafði ekki áhrif á æxlunargetu eða frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum við uppsafnaða vikulega skammta sem voru u.þ.b. 2,2 sinnum stærri en ráðlagðir skammtar fyrir menn (miðað við líkamsyfirborð) (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ryzneuta hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru beinverkir (mjög algengar $\geq 1/10$). Algengt var að greint væri frá bakverkjum, liðverkjum og verkjum í útlimum ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Stoðkerfisverkir voru yfirleitt vægir til í meðallagi slæmir, tímabundnir og hjá flestum sjúklingum var unnt að vinna bug á þeim með venjulegum verkjalyfjum.

Alvarlegur ofsabjúgur kom fram við síðari meðferð með efbemalenógrastími alfa (sjaldgæfar [$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$]).

Miltisstækkun, yfirleitt einkennalaus, er sjaldgæf. Greint hefur verið frá tilvikum miltisrofs, þar með talið einhverjum banvænum, í kjölfar meðferðar með G-CSF (sjá kafla 4.4).

Sjaldgæfar aukaverkanir í lungum svo sem lungnabjúgur komu fram við meðferð með efbemalenógrastími alfa. Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum á lungu eftir gjöf G-CSF, þar með talið millivefslungnabólgu, lungnaíferð og lungnatrefjun. Greint hefur verið frá tilvikum um öndunarbílun eða brátt andnaðarheilkenni eftir gjöf G-CSF, sem geta verið banvæn (sjá kafla 4.4).

Einstök tilvik sigðkornakreppu hafa verið tengd við meðferð með G-CSF hjá sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um háræðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, hjá krabbameinssjúklingum á krabbameinslyfjameðferð eftir gjöf á G-CSF, sjá kafla 4.4 og kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér á eftir.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi efbemalenógrastíms alfa hefur verið metið á grundvelli niðurstaðna úr klínískum rannsóknum. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA-líffæraflokkunarkerfi og tíðni með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Listi yfir aukaverkanir

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir		
	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Herpessýking ²
Blóð og eitlar			Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð blóðflagnafæð, Blóðleysi, Miltisstækkun
Efnaskipti og næring			Blóðsykurshækkun, minnkuð matarlyst
Taugakerfi		Höfuðverkur ¹	Sundl, bragðtruflun ² , vöðvakippir, úttaugakvilli ² , svefnhöfgi
Augu			Aukin táraseyting
Eyru og völungarhús		Svimi ¹	
Hjarta			Hraðtaktur, hjartsláttarónot
Æðar			Æðabólga, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnabjúgur, blóðnasir, verkur í munni og koki, hósti, mæði, nefþurrkur
Meltingarfæri		Ógleði ¹ , niðurgangur ¹ , uppköst ¹	Munnbólga, munnþurrkur, meltingartruflanir, kviðverkir, kyngingarerfiðleikar
Húð og undirhúð			Hárlos, ofsakláði ¹ , ofnæmishúðbólga, útbrot, húðbólga, hörundsroði, útbrot í húð vegna eitrunar, dröfnuörðuútbrot, kláði, exem, þurr húð, húðkvilli, ofnæmisbjúgur, kaldur sviti, nætursviti, tauganaglverkir
Stoðkerfi og bandvefur	Beinverkir	Bakverkur, liðverkir, verkir í útlimum	Vöðvaverkir, bein- og liðkvilli, óþægindi í stoðkerfi, verkur í hálsi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þróttleysi ¹ , þreyta ¹ , hiti ¹	Viðbrögð á stungustað ² , bjúgur í útlimum, hrollur, þorsti
Rannsóknaniðurstöður		Aukning hvítra blóðkorna ¹ , Aukinn alanínamínótransferasi ¹ , Aukinn aspartatamínótransferasi ¹	Aukning daufkyrninga, Hækkun gildi kreatínins í blóði, Hækkun á gammaglútamýltransferasa þyngdaraukning
Tíðnin var metin út frá tölfræðilegum útreikningum byggðum á 488 sjúklingum sem fengu Ryzneuta í fjórum klínískum rannsóknum.			
¹ Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunar“ hér á eftir.			
² Felur í sér mörg hugtök aukaverkana.			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Algennt var að ógleði, uppköst, niðurgangur, þróttleysi, þreyta, hiti, svimi og höfuðverkur kæmu fram hjá sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð.

Greint var frá einu alvarlegu tilviki ofsakláða eftir meðferð með efbemalenógrastími alfa.

Algennt var að greint væri frá fjölgun hvíttra blóðkorna eftir meðferð með efbemalenógrastími alfa. Greint hefur verið frá hvítfrumnafjölgun (fjöldi hvíttra blóðkorna $> 100 \times 10^9/l$) í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF (sjá kafla 4.4).

Algennt er að hækkaður alanínamínótransferasi (ALAT) og aspartatamínótransferasi (ASAT) hafi komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið efbemalenógrastím alfa eftir frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð. Þessar hækkanir eru tímabundnar og gildin fara aftur niður í upphafsgildi.

Tilteknar aukaverkanir hafa enn ekki komið fram í klínískum rannsóknum með efbemalenógrastími alfa en eru almennt taldar stafa af G-CSF og afleiðum þess:

Aukin hætta á mergrangvaxtarheilkenni/bráðu mergfrumuhvítblæði hefur sést í faraldsfræðilegri rannsókn eftir notkun sumra G-CSF samhliða krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og lungnakrabbamein (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum háræðalekaheilkennis eftir gjöf G-CSF sem einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúg og blóðstyrkt (haemoconcentration). Háræðalekaheilkenni hefur einkum komið fram hjá sjúklingum sem eru með langt gengna illkynja sjúkdóma, sýklasótt, fá mörg krabbameinslyf eða gangast undir blóðfrumuskiljun (sjá kafla 4.4).

Ósæðarbólga getur komið fram eftir lyfjagjöf með G-CSF (sjá kafla 4.4).

Stevens-Johnson heilkenni, Sweet-heilkenni (bráð dauðkyrningahúðsótt með hita) getur komið fram eftir gjöf G-CSF (sjá kafla 4.4).

Gauklabólga getur komið fram eftir gjöf G-CSF (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einn þátttakandi sem fékk 40 mg af efbemalenógrastími alfa í meðferðarlotu með krabbameinslyfi (20 mg inndælingar á samfelldum dögum) tilkynnti um aukaverkanir sem voru svipaðar þeim sem komu fram hjá þátttakendum sem fengu minni skammta af efbemalenógrastími alfa.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf; þættir til örvunar (colony stimulating factors), ATC-flokkur: L03AA18

Verkunarháttur

Kyrningavaxtarþáttur manna (G-CSF) er glýkóprótein sem stjórnar myndun og losun virkra daufkyrninga úr beinmerg.

Lyfhrif

Efbemalenógrastím alfa er raðbrigða samrunaprótein sem inniheldur G-CSF, 16 aminosýrutengla og Fc-hluta af IgG2 úr mönnum. Í lausn myndar efbemalenógrastím alfa tvíliður með samgildri tengingu (brennisteinstengsl milli Fc-hluta) og bygging þess líkist ónæmisglóbúlíni. Efbemalenógrastím alfa er G-CSF með forðaverkun sem skýrist af minnkaðri úthreinsun um nýru. Sýnt hefur verið fram á að efbemalenógrastím alfa og aðrir G-CSF-kyrningavaxtarþættir hafa samskonar verkunarmáta sem veldur umtalsverðri fjölgun daufkyrninga í útæðablóði innan 24 klst., samtímis því sem fjölgun einkyrninga og/eða eítilfrumna er í lágmarki.

Daufkyrningar sem verða til vegna svörunar við G-CSF hafa eðlilega eða aukna virkni samkvæmt prófunum á efnasækni (chemotactic) og átfrumuvirkni. Eins og á við um aðra blóðmyndandi vaxtarþætti hafa prófanir *in vitro* sýnt fram á örvandi verkun G-CSF á innanþekjufrumur í mönnum. *In vitro* getur G-CSF örvað vöxt mergfrumna, þar á meðal illkynja frumna og svipaðra áhrifa kann að verða vart *in vitro* hvað varðar sumar frumur aðrar en mergfrumur.

Verkun og öryggi

Í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein, var lagt mat á áhrif efbemalenógrastíms alfa á lengd daufkyrningafæðar og tíðni daufkyrningafæðar með hita, í kjölfar krabbameinslyfjameðferðar sem hefur í för með sér 30–40% tíðni daufkyrningafæðar með hita (dócetaxel 75 mg/m² og doxórúbisín 60 mg/m² á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum). Eitt hundrað tuttugu og tveimur sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort stakan 20 mg skammt af efbemalenógrastími alfa eða lyfleysu um það bil 24 klst. (á degi 2) eftir krabbameinslyfjameðferð í lotu 1; allir þátttakendur fengu efbemalenógrastím alfa í lotum 2–4. Aðalendapunkturinn fyrir meðallengd 4. stigs daufkyrningafæðar í lotu 1 var lægri hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá efbemalenógrastím alfa samanborið við þá sem fengu lyfleysu (1,3 dagar samanborið við 3,9 daga, $p < 0,001$), sem og tíðni daufkyrningafæðar með hita (5% samanborið við 26%, $p < 0,001$). Í samræmi við lækkun á tíðni daufkyrningafæðar með hita var tíðni notkunar sýklalyfja í bláæð í lotu 1 einnig lægri hjá hópnum sem fékk efbemalenógrastím alfa samanborið við lyfleysu (4% samanborið við 18%).

Í tveimur öðrum slembuðum rannsóknum með virkum samanburði var efbemalenógrastím alfa, gefið sem 20 mg skammtur einu sinni í hverri lotu, borið saman við pegfilgrastím gefið einu sinni í hverri lotu ($n=393$) eða filgrastím sem gefið var daglega ($n=239$) til að stytta tímalengd daufkyrningafæðar og tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem fá mergbælandi krabbameinslyfjameðferð. Í samanburðarrannsókninni með pegfilgrastími fengu sjúklingar með brjóstakrabbamein, með eða án meinvarpa, meðferð með dócetaxeli og cýklófosfamíði. Í þessari rannsókn varði 4. stigs daufkyrningafæð í lotu 1 að meðaltali í 0,2 daga bæði hjá hópnum sem fékk efbemalenógrastím alfa og hópnum sem fékk pegfilgrastím (mismunur 0,0 dagar, 95% öryggisbil -0,1; 0,1). Í allri rannsókninni var tíðni daufkyrningafæðar með hita 3,0% hjá hópnum sem fékk efbemalenógrastím alfa samanborið við 0,5% hjá hópnum sem fékk pegfilgrastím (mismunur 2,5%, 95% öryggisbil -7,3%; 12,4%). Í samanburðarrannsókninni með filgrastími (miðgildi 8 dagskammta) fengu sjúklingar með brjóstakrabbamein án meinvarpa meðferð með epirúbisíni og cýklófosfamíði. Í þessari rannsókn var meðallengd 4. stigs daufkyrningafæðar í lotu 1 hjá hópnum sem fékk efbemalenógrastím alfa 0,3 dagar og 0,2 dagar hjá hópnum sem fékk filgrastím (miðgildismunur 0,0 dagar, 95% öryggisbil -0,0; 0,0). Í allri rannsókninni var tíðni daufkyrningafæðar með hita 0,8% hjá hópnum sem fékk efbemalenógrastím alfa samanborið við 1,7% hjá hópnum sem fékk filgrastím (mismunur -0,8%, 95% öryggisbil -4%; 2%).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ryzneuta hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á daufkyrningafæð af völdum krabbameinslyfjameðferðar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inndælingu efbemalenógrastíms alfa undir húð næst hámarkspéttni efbemalenógrastíms alfa í sermi 36 klst. [lág-.-há-: 6–96 klst.] eftir lyfjagjöf og sermispéttni efbemalenógrastíms alfa er viðhaldið þann tíma sem daufkyrningafæð varir í kjölfar mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið er á bilinu 395 til 5679 ml/kg.

Umbrot

Búið er við að efbemalenógrastím alfa umbroti í lítil peptíð með efnaskiptum með efnasundrun.

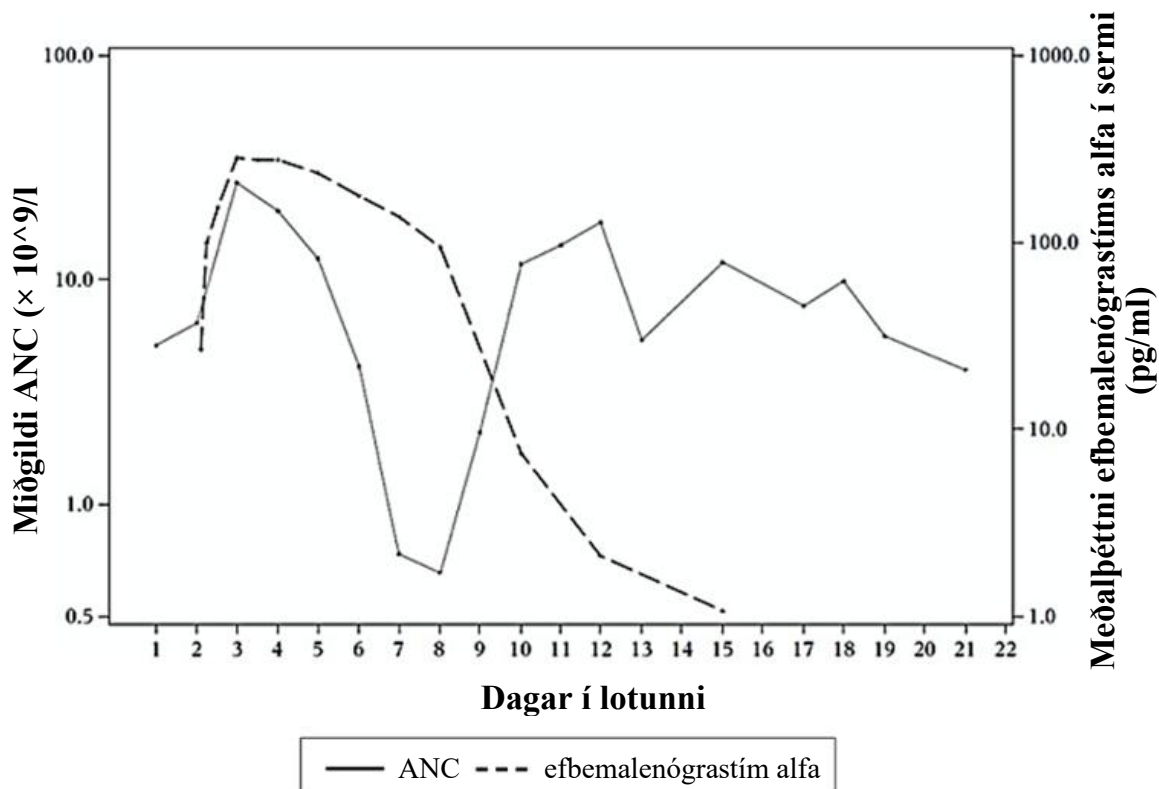
Brotthvarf

Efbemalenógrastím alfa virðist fyrst og fremst hverfa brott með daufkyrningamiðlaðri úthreinsun sem mettast við stærri skammta. Úthreinsunin lýtur þannig eigin stjórn (self-regulating) og í samræmi við það fellur sermispéttni efbemalenógrastíms alfa hratt þegar gildi daufkyrninga verða eðlileg (sjá mynd 1). Helmingunartíminn var á bilinu 19 til 84 klst. eftir gjöf með inndælingu undir húð.

Línulegt/ólínulegt samband

Efbemalenógrastím alfa sýndi ólínulegt samband og tímaháð lyfjahvörf á skammtabilinu 30 til 360 mínútur/kg.

Mynd 1. Ferlar miðgildis sermispéttni efbemalenógrastíms alfa og heildarfjölda daufkyrninga (ANC) hjá sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð, eftir inndælingu á stökum 320 míkrog/kg skammti



Þar sem úthreinsun er daufkyrningamiðluð er ekki búist við því að lyfjahvörf efbemalenógrastíms alfa verði fyrir áhrifum af skertri nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að lyfjahvörf efbemalenógrastíms alfa hjá öldruðum (> 65 ára) séu svipuð og hjá fullorðnum.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf efbemalenógrastíms alfa hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar úr hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta leiddu í ljós þau lyfjafræðilegu áhrif sem við var búist; fjölgun hvítkorna, ofvöxt mergfrumna í beinmerg, blóðmyndun utan mergs og miltisstækkun.

Engar aukaverkanir komu fram hjá afkvæmum ungafullra rotta eða kanína sem fengu efbemalenógrastím alfa undir húð í uppsöfnuðum skömmtum sem voru um það bil 2,6-faldir og 0,7-faldir ráðlagðir skammtar fyrir menn, tilgreint í sömu röð. Svipaðar rannsóknir með öðrum G-CSF-lyfjum hjá kaninum hafa sýnt fram á eiturverkanir á fósturvísa/fóstur (fósturvísislát) við uppsafnaða skammta u.þ.b. fjórfaldan ráðlagðan skammt fyrir menn, sem komu ekki fram þegar ungafullar kanínur fengu ráðlagðan skammt fyrir menn. Rannsóknir á rottum gáfu til kynna að gjöf efbemalenógrastíms alfa undir húð hafði ekki áhrif á hæfni til æxlunar, frjósemi, tíðahring, daga á milli þörunar og samfara eða lifunar í legi. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumasetat þríhýdrat
Ísediksýra
Sorbitól (E420)
Pólýsorbit 20
Edetiksýra
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Ryzneuta má vera í stofuhita (mest 30 °C) að hámarki í eitt 48 klst. tímabil. Farga skal Ryzneuta sem verið hefur í stofuhita lengur en í 48 klst.

Má ekki frjósa. Geymsluþol Ryzneuta skerðist ekki þótt það sé fyrir slysn geymt einu sinni fyrir neðan frostmark í mest 24 klst.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta (gler af gerð I) með gúmmítappa, nál úr ryðfríu stáli og nálarhettu.

Nálarhettan á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt, náttúrulegt gúmmí (latex) (sjá kafla 4.4).

Hver áfyllt sprauta inniheldur 1 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningastærð með einni áfylltri sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir notkun skal skoða Ryzneuta-lausnina með tilliti til sýnilegra agna. Ekki má gefa lausnina með inndælingu nema hún sé tær og litlaus.

Má ekki hrista. Of mikill hristingur getur valdið kekkjum í efbemalenógrastími alfa og gert það líffræðilega óvirkt.

Látið áfylltu sprautuna ná stofuhita í um það bil 30 mínútur fyrir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1793/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Evive Biopharmaceutical Beijing, Ltd
Suite 202, Building 3,
Nr. 99 Kechuang 14th street, BDA Beijing, Kína

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Ryzneuta 20 mg stungulyf, lausn
efbemalenógrastím alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af efbemalenógrastími alfa í 1°ml af stungulyfi, lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natriumasetat þríhýdrat, ísediksýra, sorbitól (E420), pólýsorbit 20, edetiksýra, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota
Eingöngu til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í áfylltu sprautunni í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa eða hrista.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1793/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ryzneuta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING (BAKKI) FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU**

1. HEITI LYFS

Ryzneuta 20 mg stungulyf, lausn
efbemalenógrastím alfa

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Fisiopharma S.r.l.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ryzneuta 20 mg stungulyf
efbemalenógrastím alfa
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar undir húð

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ryzneuta 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu efbemalenógrastím alfa

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ryzneuta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ryzneuta
3. Hvernig nota á Ryzneuta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ryzneuta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ryzneuta og við hverju það er notað

Upplýsingar um Ryzneuta og við hverju það er notað

Ryzneuta inniheldur virka efnið efbemalenógrastím alfa. Efbemalenógrastím alfa er prótein sem er framleitt í frumum á rannsóknarstofu. Það tilheyrir flokki próteina sem nefnast „frumuboðefni“ (cytokines) og er mjög líkt náttúrulegu próteini sem myndast í líkamanum og kallast kynningavaxtarþáttur, en hann tekur þátt í framleiðslu hvítra blóðkorna í beinmergnum. Hvít blóðkorn hjálpa líkamanum að verjast sýkingum en krabbameinslyfjameðferð getur valdið fækkun hvítra blóðkorna í líkamanum. Ef fjöldi hvítra blóðkorna er of lítill getur líkaminn ekki barist gegn bakteríum sem getur aukið hættuna á sýkingum.

Ryzneuta er notað hjá fullorðnum sjúklingum sem fá krabbameinslyf í krabbameinslyfjameðferð.

Ryzneuta er gefið:

- til að stytta tímann sem daufkynningafæð (lítill fjöldi hvítra blóðkorna) er til staðar;
- til að draga úr líkum á því að daufkynningafæð með hita komi fram (lítill fjöldi hvítra blóðkorna ásamt hita).

Daufkynningafæð og daufkynningafæð með hita geta stafað af notkun lyfja sem eyða frumum í hröðum vexti, svo sem krabbameinslyfja.

Verkun Ryzneuta

Ryzneuta virkar með því að hjálpa beinmergnum að framleiða fleiri hvít blóðkorn sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum.

2. Áður en byrjað er að nota Ryzneuta

Ekki má nota Ryzneuta

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir efbemalenógrastími alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki má nota Ryzneuta ef þetta á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en Ryzneuta er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Ryzneuta er notað ef:

- þú hefur nýlega fengið alvarlega sýkingu í lungu, vökva í lungu, bólgu í lungu (millivefslungnasjúkdómur) eða óeðlilega röntgenmynd af brjósti (íferð í lungu)
- þú ert með breytingar á blóðkornatalningu (svo sem fjölgun hvítra blóðkorna eða blóðleysi) eða lágan blóðflagnafjölda, sem dregur úr getu blóðsins til að storkna, lækinn gæti viljað fylgjast nánar með þér
- þú ert með sigðkornablóðleysi, lækinn mun hugsanlega fylgjast nánar með ástandi þínu
- þú ert með ofnæmi fyrir latex, nálarhettan á sprautunni getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en Ryzneuta er notað.

Meðan á meðferð með Ryzneuta stendur skal fylgjast með eftirfarandi einkennum:

- lágur blóðþrýstingur sem kemur fram eins og slappleiki og svimi, öndunarerfiðleikar, bólga í andliti, roði og roðatilfinning í húð, húðútbrot og kláðasvæði á húð – geta verið merki um ofnæmisviðbrögð
- hósti, hiti og öndunarerfiðleikar – geta verið merki um brátt andnauðarheilkenni (ARDS)
- bólga eða þroti, minni þvaglát, öndunarerfiðleikar, bólginn magi og seddutilfinning, og almenn þreytutilfinning – getur verið merki um háræðalekaheilkenni (ástand þar sem vökvi lekur úr litlum æðum).
- verkur ofarlega vinstra megin í kvið eða efst í öxlinni – geta verið merki um vandamál í milta (miltisstækkun, rífið milta)
- hiti, magaverkur, almenn vanlíðan, bakverkur – geta verið merki um bólgna ósæð.

Segðu læknum strax frá því ef þú tekur eftir einhverjum af einkennum hér að framan. Þú gætir þurft á bráðri lækni meðferð að halda.

Blóð- og þvagprufur

Lækinn mun reglulega rannsaka blóð og þvag hjá þér þar sem lyf á borð við Ryzneuta geta skaðað örlitlar síur í nýrunum (gaukla).

Hætta á blóðkrabbameini

Ef þú færð blóðkrabbamein eins og langvinnt mergfrumuhvítblæði, brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni eða ert í hættu á að fá blóðkrabbamein ættir þú ekki að fá Ryzneuta nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það.

Ef lyfið hættir að virka

Ef lyfið hættir að virka eins vel og það ætti að gera mun lækinn leita að ástæðum þess. Þetta gæti þýtt að þú hafir myndað mót efni sem koma í veg fyrir að lyfið virki rétt.

Börn og unglingar

Öryggi og verkun lyfsins er ekki þekkt hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri og því má ekki gefa þessum aldurs hópi lyfið.

Notkun annarra lyfja samhliða Ryzneuta

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki er mælt með notkun Ryzneuta á meðgöngu. Hugsanlega er áhætta til staðar fyrir fóstur. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Getnaðarvarnir hjá konum

Konur sem gætu orðið barnshafandi skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Ryzneuta stendur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Ryzneuta berst í brjóstamjólk. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða hyggst vera með barn á brjósti. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort rétt sé að hætta brjóstagjöf eða hætta notkun Ryzneuta, með hliðsjón af kostum brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning af Ryzneuta fyrir móðurina.

Akstur og notkun véla

Ryzneuta hefur engin eða mjög lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ryzneuta inniheldur sorbitól (E420), natríum og latex

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum 20 mg skammti.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 20 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Nálarhettan á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latex), sem getur valdið ofnæmi.

3. Hvernig nota á Ryzneuta

Hvernig Ryzneuta er gefið

Notið Ryzneuta alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfið er gefið með inndælingu undir húð.

Ef þú sprautar þig sjálf(ur) með Ryzneuta

Læknirinn ákveður hugsanlega að það henti betur að þú sprautir þig sjálf(ur) með Ryzneuta.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn sýnir þér hvernig þú átt að sprauta þig. Ekki reyna að sprauta þig sjálf(ur) ef þér hefur ekki verið kennt að gera það.

Nánari leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta þig sjálf(ur) með Ryzneuta eru í kaflanum aftast í þessum fylgiseðli.

Ekki má hrista Ryzneuta kröftuglega, það getur haft áhrif á virkni lyfsins.

Magn og tíðni lyfjagjafar með Ryzneuta

Ráðlagður skammtur er ein 20 mg inndæling sem er gefin í lok hverrar lotu

krabbameinslyfjameðferðar, að minnsta kosti 24 klst. eftir síðasta skammt krabbameinslyfja í þeirri lotu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þú gætir fundið fyrir svipuðum aukaverkunum og þegar ráðlagður skammtur er notaður. Ef notaður er stærri skammtur af Ryzneuta en mælt er fyrir um skaltu ræða það við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef gleymist að nota Ryzneuta

Ef þú sprautar þig sjálf(ur) og gleymir skammti af Ryzneuta skaltu hafa samband við lækinn til að fá upplýsingar um hvenær þú átt að sprauta þig næst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita og fáðu læknishjálp strax ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum.

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmi og ofsabjúg (útbrot, máttleysi, lækkaður blóðþrýstingur, öndunarerfiðleikar, þroti í andliti).
- Verkur ofarlega vinstra megin í kvið eða í vinstri öxl gætu verið einkenni um stækkað milta og rifið milta, en það síðarnefnda getur verið banvænt.
- Hósti, erfiðleikar eða sársauki við öndun, kviði og eirðarleysi geta verið merki um lungnasjúkdóma, svo sem lungnabjúg, millivefslungnabólgu, lungnaíferðir, lungnatrefjun, öndunarbilun og brátt andnauðarheilkenni.
- Bólga eða þroti, sem getur tengst fátíðari þvaglátum, öndunarörðugleikar, bólginn magi og seddutilfinning, og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram. Þetta gætu verið einkenni háræðalekaheilkennis, sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann og krefst tafarlausar læknishjálp.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1° af hverjum 10 einstaklingum)

- beinverkir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bakverkur, liðverkir, verkir í útlimum
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- þreytutilfinning
- slappleiki og almenn vanlíðan
- hiti
- svimi
- höfuðverkur
- breytingar á blóðprufum:
mikill fjöldi hvítra blóðkorna
hækkun á alanínamínótransferasa (ALAT)
hækkun á aspartatamínótransferasa (ASAT)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- herpessýking
- lystarleysi
- sundl
- truflanir á bragðskyni
- vöðvakrampi
- dofi, náladofi, sviði (úttaugakvillar)
- sljóleiki
- taramyndun

- hraður hjartsláttur
- hitakóf
- æðabólga (bólga í æðum í húð)
- þurrkur í nefi, blóðnasir
- verkur í munni eða hálsi.
- hósti
- öndunarerfiðleikar
- bólga í slímhúð í munni (munnbólga)
- munnþurrkur
- meltingarvandamál (t.d. brjóstsviði)
- kviðverkir (magaverkir)
- erfiðleikar við að kyngja
- hármisir
- húðviðbrögð svo sem útbrot, kláði, ofsakláði, rauðir blettir, blöðrur, bólur, exem, húðþurrkur
- kaldur sviti
- nætursviti
- verkur í nöglum
- vöðvaverkur
- verkir í hálsi
- viðbrögð á stungustað, þ.m.t. roði, verkur, kláði á stungustað
- vöðvasöfnun sem veldur bólgu í neðri hluta fótleggja eða höndum (bólga í útlimum)
- hrollur
- þorsti
- þyngdaraukning
- breytingar á blóðprufum:
 - mikill fjöldi daufkyrninga (tegund hvítra blóðkorna)
 - lítill fjöldi daufkyrninga
 - lítill fjöldi hvítra blóðkorna
 - lítið magn blóðrauða (blóðleysi)
 - lítill fjöldi blóðflagna
 - hækkaður blóðsykur
 - mikið magn af kreatíníni (mælir nýrnastarfsemi)
 - hátt gildi gamma-glútamýltransferasa (lifransím)

Aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun svipaðra lyfja en ekki ennþá með Ryzneuta

- blóðsjúkdómar (mergrangvaxtarheilkenni [MDS] eða brátt mergfrumuhvítblæði [AML])
- sigðfrumukreppa hjá sjúklingum með sigðkornablóðleysi
- ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóðið frá hjartanu um líkamann)
- Stevens-Johnson heilkenni, sem getur komið fram eins og rauðleitir skífulaga eða hringlaga flekkir á líkamanum oft með blöðrum í miðjunni, flagnandi húð, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, geta hiti og flensulík einkenni mögulega komið fram.
- Sweets-heilkenni (bráð húðsótt ásamt hita), plómulitar, upphækkaðar, sársaukafullar vefjaskemmdir á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita. En aðrir þættir geta skipt máli.
- skemmdir á litlum síum innan í nýrum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ryzneuta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Taka má Ryzneuta úr kæli og geyma það við stofuhita (mest 30 °C) í að hámarki 2 sólarhringa. Eftir að Ryzneuta hefur verið tekið úr kæli og það náð stofuhita (mest 30 °C) verður annaðhvort að nota lyfið innan 2 daga eða farga því.

Má ekki frjósa. Nota má Ryzneuta sem hefur frosið fyrir slysi í mest 24 klst. einu sinni.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef það er gruggugt eða inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ryzneuta inniheldur

- Virka innihaldsefnið er efbemalenógrastím alfa. Hver áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af efbemalenógrastími alfa í 1 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru natriumasetat þríhýdrat, ísediksýra, sorbitól (E420), pólýsorbit 20, edetiksýra (EDTA) og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2. „Ryzneuta inniheldur sorbitól (E420), natrium og latex“.

Lýsing á útliti Ryzneuta og pakkningastærðir

Ryzneuta er tært, litlaust stungulyf, lausn (stungulyf) í áfylltri sprautu úr gleri (20 mg/1 ml) með áfastri nál úr ryðfríu stáli og nálarhettu.

Hver pakkning inniheldur 1 áfyllta sprautu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Deutschland

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
D-01309 Dresden

Sími: +49 351 3363-3
Bréfasími: +49 351 3363-440
Netfang: info@apogepha.de

Österreich

Astro Pharma GmbH
Allerheiligenplatz 4
A-1200 Wien
Sími: +43 (1) 979 9860
Bréfasími: +43 (1) 979 2540
Netfang: office@astropharma.at

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

RYZNEUTA - notkunarleiðbeiningar

Notkunarleiðbeiningar Ryzneuta 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu efbemalenógrastím alfa Stungulyf, til notkunar undir húð

Þessi fylgiseðill inniheldur upplýsingar um hvernig á að sprauta Ryzneuta. Lesið allar leiðbeiningarnar áður en byrjað er að nota Ryzneuta.

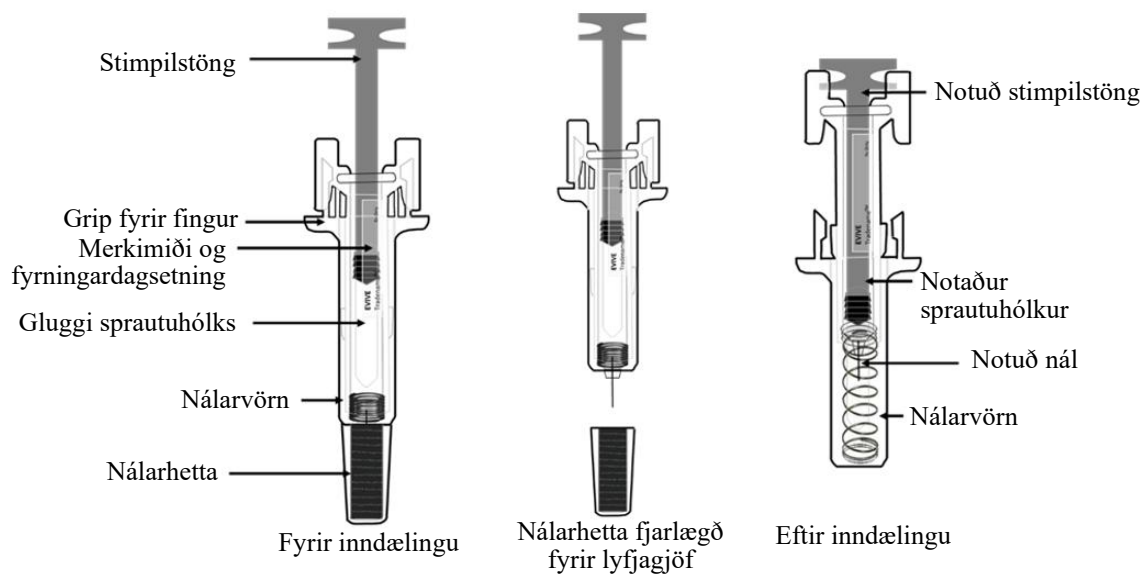
Mikilvægt er að þú reynir ekki að sprauta þig sjálf(ur) fyrr en þú hefur fengið viðeigandi þjálfun hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi. Ef þú ert ekki viss hvernig þú átt að sprauta þig skaltu biðja læknum, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing um aðstoð.

Hvernig Ryzneuta áfyllta sprautan lítur út

Mynd A: Ný sprauta með nálarhettu á

Mynd B: Ný sprauta án nálarhettu

Mynd C: Notuð sprauta sem sýnir virkjaðan öryggisbúnað



Mynd A

Mynd B

Mynd C

Mikilvægt: áður en inndæling hefst

- Ryzneuta er aðeins til inndælingar undir húð (sprautað beint í fitulagið undir húðinni).
- Geymið Ryzneuta þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Látið sprautuna ná stofuhita í u.þ.b. 30 mínútur áður en inndæling fer fram.
- Nálin er hulin grárri nálarhettu sem verður að fjarlægja fyrir inndælingu (sjá **mynd B**).
- Nálarhettan inniheldur þurr náttúrulegt gúmmí (latex). Þú mátt ekki nota Ryzneuta ef þú ert með ofnæmi fyrir latexi.
- Áfyllta sprautan er með nálarvörn sem virkjast og hylur nálina eftir að gjöf lyfsins er lokið. Nálarvörnin hjálpar til við að koma í veg fyrir stunguslys (sjá **mynd C**).

- Fleygið notuðum sprautum í stungubolið, einnota ílát fyrir oddhvassa hluti um leið og inndælingu er lokið. Sjá „Förgun Ryzneuta“ aftast í leiðbeiningunum.

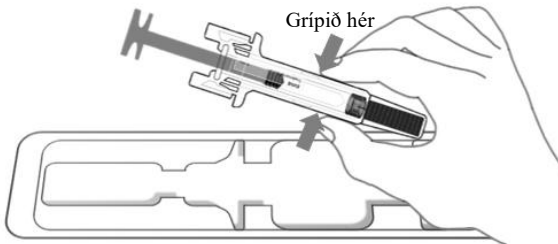
Varúð:

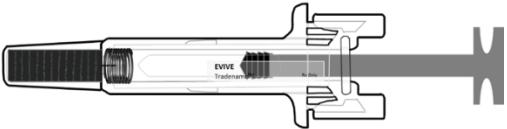
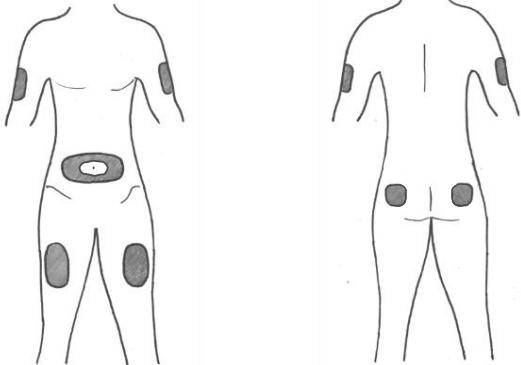
- × Má ekki nota eftir fyrningardagsetningu sem er á merkimiða áfylltu sprautunnar.
- × Ekki má hrista áfylltu sprautuna.
- × Ekki nota áfylltu sprautu aftur.
- × Ekki fjarlægja gráu nálarhettuna fyrr en þú ert tilbúinn/tilbúin að dæla inn lyfinu.
- × Ekki má nota áfylltu sprautuna ef askjan er opin eða skemmd.
- × Ekki grípa um stimpilstöngina.
- × Notið ekki áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð. Áfyllta sprautan getur verið brotin þó að brotið sjáist ekki. Notið nýja áfyllta sprautu.
- × Rennið ekki glæru nálarvörninni yfir nálina áður en inndælingin er gefin. Þetta mun „virkja“ eða læsa glæru nálarvörninni. Ef hún er þegar læst skal nota aðra áfyllta sprautu sem hefur ekki verið virkjuð og er tilbúin til notkunar.

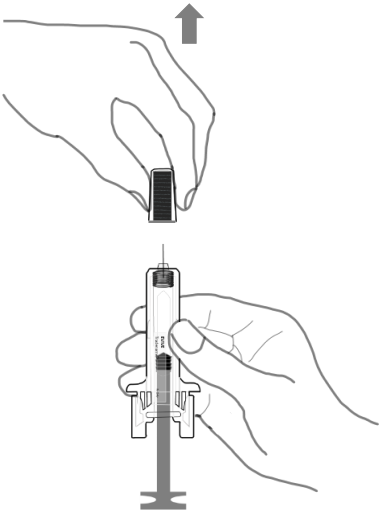
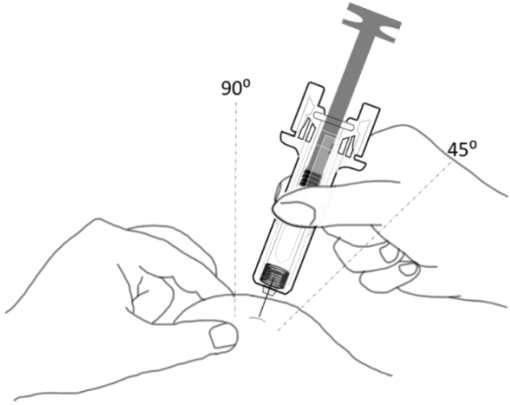
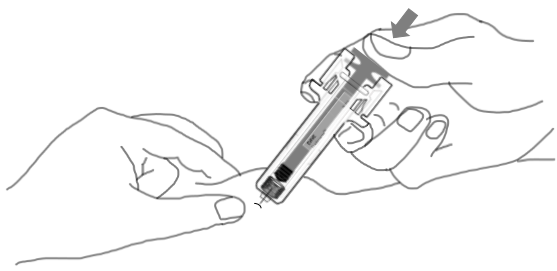
Efni sem þarf til að gefa inndælingu:

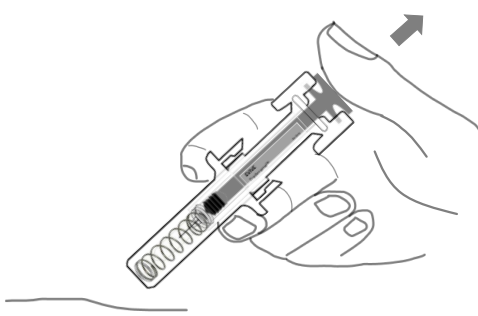
- Ein áfyllt Ryzneuta-sprauta
- Sprittþurrka
- Bómullarhnoðra eða grisju
- Plástur
- Förgunarílát fyrir beitta hluti - sjá „Förgun Ryzneuta“ í lok þessara leiðbeininga.

Undirbúningur fyrir inndælingu Ryzneuta

1	Takið Ryzneuta öskjuna úr kæli. Takið sprautubakkann úr öskjunni og setjið hann á hreint, slétt vinnusvæði. Látið sprautuna ná stofuhita í u.þ.b. 30 mínútur áður en inndælingin er gefin. × Ekki hita sprautuna með hitagjafa eða skilja sprautuna eftir í beinu sólarljósi.	
2	Safnaðu saman öllum birgðum og settu þær á hreint yfirborð þar sem góð lýsing er til staðar: • Ryzneuta • Sprittþurrka • Bómullarhnoðri eða grisja • Plástur • Förgunarílát fyrir oddhvassa hluti eða sambærileg ílát sem uppfylla gildandi reglur	
3	Opnið sprautubakkann með því að draga lokið á bakkanum aftur. Takið um glæru nálarvörnina til að fjarlægja áfylltu sprautuna úr bakkanum eins og sýnt er. Til öryggis: × Ekki grípa um stimpilstöngina × Ekki grípa um gráu nálarhettuna. × Má ekki hrista	

	× Ekki fjarlægja nálarhettuna af sprautunni fyrr en þú ert tilbúinn/tilbúin að dæla inn lyfinu.	
4	Skoðið lyfið og áfylltu sprautuna. Gangið úr skugga um að lyfið í áfylltu sprautunni sé tært, litlaust og laust við agnir. × Ekki má nota áfyllta sprautu: • ef lyfið er skýjað, mislitað eða inniheldur agnir. Ef einhver hluti virðist sprunginn eða brotinn. • ef hún hefur dottið. • ef gráa nálarhettan er ekki á nálinni eða ekki vel fest. • ef fyrningardagsetningin sem prentuð er á miðann er liðin. Í öllum ofangreindum tilvikum skal nota nýja áfyllta sprautu.	
Undirbúningur á stungustað		
5	Veljið stungustað eins og sýnt er á skýringarmyndinni til hægri (gráa svæðið). Hægt er að nota: • Læri. • Kviðsvæði, fyrir utan 5 cm svæði í kringum nafla. • Ofarlega á utanverðum rasskinnum (bara ef einhver annar sprautar þig). • Ofarlega á utanverðum upphandleggjum (bara ef einhver annar sprautar þig). Ef þú vilt nota sama húðsvæði til inndælingar (t.d. læri eða handlegg) skaltu gæta þess að stinga ekki á sama stað og þú notaðir við fyrri inndælingu. × Ekki dæla í svæði þar sem húðin er aum, marín, rauð eða hörð. × Ekki nota svæði með örum eða sliti.	

6	Þvoið hendur vandlega með sápu og vatni. Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku. Látið húðina þorna. × Ekki nota viftu til að þurrka hreinsaða svæðið, né blása á það. × Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælingu.	
Ryzneuta dælt inn		
7	Haldið um nálarvörnina á áfylltu sprautunni. Dragið gráu nálarhettuna varlega beint af og frá líkamanum. Gætið þess alltaf að hendur snerti ekki nálina. × Ekki snúa upp á eða beygja gráu nálarhettuna. × Haldið ekki um stimpilstöngina á sprautunni. × Ekki setja gráu nálarhettuna aftur á sprautuna. Fleygið gráu nálarhettunni í venjulegt rusl eða í ílát fyrir oddhvassa hluti.	
8	Klípið húðina á stungustaðnum til þess að fá þétt yfirborð. • Haldið húðinni klemmdri. Stingið nálinni inn í húðina undir 45 til 90 gráðu horni. Mikilvægt: Haldið húðinni klemmdri meðan á inndælingu stendur til að koma í veg fyrir inndælingu í vöðva og ekki snerta stungustaðinn.	
9	Ýtið á bláu stimpilstöngina þar til hún nær botninum með því að nota hægan og stöðugan þrýsting. • Ýta verður stimpilstönginni alveg niður til að gefa allan skammtinn.	

10	Þegar allur skammturinn hefur verið gefinn skal halda áfram að ýta til að virkja nálarhlífina. Losið þumalinn hægt af stimpilstönginni þar til nálarhlífin hefur virkjast að fullu. • Nálin dregst sjálfkrafa frá húðinni og inn í hólkin. • Tækið mun læsast í stöðu og hlífa nálinni. × Reynið ekki að þrýsta á stimpilstöngina til að koma nálinni út.	
11	Þegar nálin hefur verið fjarlægð skal skoða sprautuhólkin. • Ef það lítur út fyrir að lyfið sé ennþá í sprautuhólkinum þýðir það að fullur skammtur hefur ekki verið gefinn. Skoðið stungustaðinn. • Ef blæðir frá stungustaðnum skal þrýsta á hann með bómullarhnoðra eða grisju. • Setjið plástur yfir stungustaðinn ef þörf krefur. × Ekki nudda svæðið. Notið hverja sprautu aðeins einu sinni. Ef vandamál koma upp skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.	
Förgun Ryzneuta		
12	Setjið notuðu sprautuna strax eftir notkun í ílát fyrir oddhvassa hluti. Geymið notaðar sprautur þar sem börn hvorki ná til né sjá. × Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.	
13	Farga skal notaðri sprautu í samræmi við reglur á viðkomandi stað. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.	