

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ryzneuta 20 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di efbemalenograstim alfa* in 1 ml di soluzione iniettabile. La concentrazione è 20 mg/ml.

*Proteina di fusione derivata da colture di cellule di mammifero, costituita dal fattore stimolante le colonie di granulociti umano ricombinante e dal frammento Fc. La potenza di questo medicinale non deve essere paragonata alla potenza di un'altra proteina (pegilata o non pegilata) della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipiente con effetti noti

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di sorbitolo (E 420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione iniettabile limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazione terapeutica

Ryzneuta è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza della neutropenia febbrile nei pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per patologie maligne (ad eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Ryzneuta deve essere iniziata e supervisionata da medici con esperienza in oncologia e/o ematologia.

Posologia

Per ciascun ciclo di chemioterapia si raccomanda una dose da 20 mg (una singola siringa preriempita) di Ryzneuta, somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale non sono raccomandate modifiche della dose.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, la sicurezza e l'efficacia di Ryzneuta non sono ancora state stabilite e non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ryzneuta è per uso sottocutaneo. Viene fornito in una siringa preriempita per la somministrazione manuale.

Le iniezioni devono essere praticate nella coscia, nell'addome, nel gluteo o nella parte superiore del braccio.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Proliferazione di cellule maligne

Il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) può stimolare, *in vitro*, la proliferazione delle cellule mieloidi e simili effetti simile possono essere evidenziati, *in vitro*, su alcune cellule non mieloidi.

La sicurezza e l'efficacia di efbemalenograstim alfa non sono state studiate nei pazienti con sindrome mielodisplastica, leucemia mielogeno cronica o leucemia mieloide acuta. In tali pazienti, pertanto, non deve essere utilizzato.

La sicurezza e l'efficacia di efbemalenograstim alfa non sono state studiate in pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi. Questo medicinale non deve essere utilizzato per aumentare la dose di chemioterapia citotossica oltre quanto stabilito dagli schemi posologici.

Eventi avversi polmonari

Dopo la somministrazione di G-CSF, sono state segnalate reazioni avverse a carico dei polmoni, in particolare polmonite interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o infezione polmonare, possono essere a più alto rischio (vedere paragrafo 4.8).

L'insorgenza di segni polmonari quali tosse, febbre e dispnea, associati a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzione polmonare associato a una conta dei neutrofili aumentata, possono essere segni iniziali della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). In tali circostanze, a discrezione del medico, è necessario interrompere la terapia con efbemalenograstim alfa e somministrare il trattamento adeguato (vedere paragrafo 4.8).

Glomerulonefrite

Nei pazienti che hanno ricevuto un G-CSF (ad es., filgrastim e pegfilgrastim), sono stati segnalati casi di glomerulonefrite. In generale, gli eventi di glomerulonefrite si sono risolti a seguito della riduzione della dose o all'interruzione del G-CSF. Si raccomanda il monitoraggio mediante esame delle urine.

Sindrome da perdita capillare

A seguito della somministrazione di G-CSF è stata segnalata sindrome da perdita capillare, caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano sintomi di sindrome da perdita capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Dopo la somministrazione di efbemalenograstim alfa, sono stati osservati casi di splenomegalia, generalmente asintomatici. A seguito della somministrazione di G-CSF, sono stati segnalati casi di rottura splenica, inclusi alcuni fatali (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es., mediante esame clinico, ecografia). La diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei pazienti che accusano un dolore addominale superiore sinistro o alla punta della spalla.

Trombocitopenia e anemia

Il trattamento con il solo efbemalenograstim alfa non preclude trombocitopenia e anemia causate dal mantenimento delle dosi complete della chemioterapia mielosoppressiva, secondo lo schema posologico prescritto. Si raccomanda un monitoraggio regolare della conta delle piastrine e dell'ematocrito. È necessario prestare particolare attenzione quando si somministrano agenti chemioterapici singoli o in combinazione, noti per causare severa trombocitopenia.

Anemia a cellule falciformi

Nei pazienti con tratto falcemico o malattia a cellule falciformi, sono state descritte crisi falciformi in seguito all'uso di G-CSF (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il medico dovrà usare cautela nel prescrivere efbemalenograstim alfa a pazienti con tratto a cellula falciforme o malattia a cellule falciformi; i parametri clinici e di laboratorio devono essere monitorati in modo appropriato e accurato dal medico per rilevare la possibile associazione del medicinale con splenomegalia e crisi vaso-occlusive.

Leucocitosi

In pazienti trattati con G-CSF è stata rilevata una conta leucocitaria pari o superiore a $100 \times 10^9/L$. Non sono stati osservati eventi avversi direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Tale incremento nella conta leucocitaria è transitorio, essendo osservato, tipicamente, da 24 a 48 ore dopo la somministrazione, ed è coerente con gli effetti farmacodinamici di questo medicinale. Tenendo conto degli effetti clinici e della potenziale leucocitosi, durante la terapia, a intervalli regolari, devono essere effettuati controlli della conta leucocitaria. Se la conta leucocitaria supera il valore di $50 \times 10^9/l$ dopo il nadir atteso, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Ipersensibilità

In pazienti trattati con G-CSF, in occasione del trattamento iniziale o di trattamenti successivi, sono state osservate reazioni da ipersensibilità, incluse reazioni allergiche gravi, . Nei pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa, la terapia con efbemalenograstim alfa deve essere definitivamente interrotta. Non bisogna somministrare efbemalenograstim alfa a pazienti con anamnesi di ipersensibilità a efbemalenograstim alfa. Dal momento che il rischio di reattività crociata non può essere escluso, è necessario prestare cautela nel somministrare efbemalenograstim alfa a

pazienti con anamnesi di gravi reazioni allergiche ad altri medicinali contenenti G-CSF. In tali circostanze, il trattamento con efbemalenograstim alfa deve essere somministrato a discrezione del medico dopo adeguata valutazione di rischi e benefici. In caso di reazione allergica grave, deve essere somministrata una terapia appropriata, monitorando attentamente il paziente per diversi giorni.

Sindrome di Stevens-Johnson

La sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), che può essere rischiosa per la vita o fatale, è stata raramente osservata associata al trattamento con un G-CSF. Se il paziente, con l'uso di efbemalenograstim alfa, ha sviluppato la SJS, per tale paziente il trattamento con efbemalenograstim alfa non deve essere mai più utilizzato.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche, esiste un rischio potenziale di immunogenicità. La probabilità di generare anticorpi contro efbemalenograstim alfa è generalmente bassa. Con tutti i medicinali biologici è atteso lo sviluppo di anticorpi leganti, tuttavia, ad oggi essi non sono stati associati ad attività neutralizzante.

Aortite

È stata segnalata aortite, in soggetti sani e in pazienti oncologici, a seguito della somministrazione di G-CSF. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e marcatori infiammatori aumentati (ad es., proteina C-reattiva e conta leucocitaria). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con cancro della mammella e del polmone

In pazienti con cancro della mammella e del polmone, a seguito dell'uso di alcuni G-CSF (ad es., pegfilgrastim), in associazione con chemioterapia e/o radioterapia, sono state osservate sindrome mielodisplastica (SMD) e leucemia mieloide acuta (LMA)(vedere paragrafo 4.8). I pazienti con cancro della mammella e del polmone devono essere monitorati per segni e sintomi di SMD/LMA.

Altre avvertenze

Nei pazienti o nei donatori sani, la sicurezza e l'efficacia di Ryzneuta nella mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue, non sono state adeguatamente valutate.

In risposta alla terapia con fattore di crescita, l'aumentata attività ematopoietica del midollo osseo, è stata associata a referti radiologici ossei transitoriamente positivi. Questo aspetto deve essere considerato nell'interpretazione dei risultati radiologici del tessuto osseo.

Sorbitolo

Ogni siringa preriempita di questo medicinale contiene 50 mg di sorbitolo. Deve essere considerato l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 20 mg, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Gomma - lattice

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (lattice), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Data la potenziale sensibilità delle cellule mieloidi in rapida divisione alla chemioterapia citotossica, efbemalenograstim alfa deve essere somministrato almeno 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia citotossica e almeno 14 giorni prima della dose successiva di chemioterapia. Si è osservato che l'utilizzo concomitante di Ryzneuta con la chemioterapia (ovvero, la somministrazione nello stesso giorno), potenzia la mielosoppressione.

Nel contesto delle sperimentazioni cliniche, le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e citochine non sono state ancora studiate.

La potenziale interazione con il litio, che promuove anche il rilascio dei neutrofili, non è stata studiata in modo specifico. Non vi sono evidenze che tale interazione possa essere dannosa.

La sicurezza e l'efficacia di Ryzneuta non sono state valutate in pazienti che ricevevano una chemioterapia associata a mielosoppressione ritardata, come con le nitrosouree.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di efbemalenograstim alfa in donne in gravidanza non esistono. Sebbene gli studi sugli animali non mostrino una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), Ryzneuta non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Le informazioni relative all'escrezione di efbemalenograstim alfa nel latte materno sono insufficienti; il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Ryzneuta tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nei ratti maschi o femmine, efbemalenograstim alfa non ha avuto effetti sulla funzione riproduttiva o sulla fertilità, a dosi settimanali cumulative di circa 2,2 volte maggiori rispetto alla dose umana raccomandata (sulla base della superficie corporea) (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ryzneuta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più frequentemente segnalata è il dolore osseo (molto comune $\geq 1/10$). Dolore dorsale, artralgia e dolore a un arto, sono stati segnalati comunemente (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$). Il dolore muscoloscheletrico era generalmente di entità da lieve a moderata, transitorio e nella maggior parte dei pazienti controllabile con i comuni analgesici.

In trattamenti successivi con efbemalenograstim alfa si è verificato angioedema grave (non comune [da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$]).

La splenomegalia, generalmente asintomatica, è non comune. In seguito alla somministrazione di G-CSF sono stati segnalati casi di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.4).

Durante il trattamento con efbemalenograstim alfa si sono manifestate reazioni avverse polmonari non comuni, come edema polmonare. In seguito alla somministrazione di G-CSF sono state segnalate altre reazioni avverse polmonari, incluse polmonite interstiziale, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare. In seguito alla somministrazione di G-CSF sono stati anche segnalati casi di insufficienza respiratoria o ARDS, potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con tratto falcemico o con malattia a cellule falciformi, sono stati descritti casi isolati di crisi falciformi, a seguito dell'uso di G-CSF (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, in seguito alla somministrazione di G-CSF, sono stati segnalati casi di sindrome da perdita capillare, rischiosi per la vita, se il relativo trattamento non avviene tempestivamente ; vedere paragrafo 4.4 e paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza di efbemalenograstim alfa è stata valutata sulla base dei risultati delle sperimentazioni cliniche. Le reazioni avverse sono suddivise in gruppi sulla base della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e in gruppi di frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse		
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infezioni ed infestazioni			Infezione erpetica ²
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, splenomegalia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperglicemia, appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso		Cefalea ¹	Capogiro, disturbo del gusto ² , spasticità muscolare, neuropatia periferica ² , sonnolenza
Patologie dell'occhio			Lacrimazione aumentata
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini ¹¹	
Patologie cardiache			Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari			Vasculite, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Edema polmonare, epistassi, dolore orofaringeo, tosse, dispnea, secchezza nasale
Patologie gastrointestinali		Nausea ¹ , diarrea ¹ , vomito ¹	Stomatite, bocca secca, dispepsia, dolore addominale, disfagia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Alopecia, orticaria ¹ , dermatite allergica, eruzione cutanea, dermatite, eritema, eruzione cutanea tossica, eruzione cutanea maculo-papulare, prurito, eczema, cute secca, malattia della pelle, angioedema, sudore freddo, sudorazioni notturne, onicofagia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo	Dolore dorsale, artralgia, dolore a un arto	Mialgia, osteoartropatia, fastidio muscoloscheletrico, dolore al collo
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia ¹ , stanchezza ¹ , piressia ¹	Reazioni in sede di iniezione ² , tumefazione periferica, brividi, sete
Esami diagnostici		Conta dei leucociti aumentata ¹ , alanina aminotransferasi aumentata ¹ , aspartato aminotransferasi aumentata ¹	Conta dei neutrofilari aumentata, creatinina ematica aumentata, gamma-glutamyl transferasi aumentata, peso aumentato

La categoria di frequenza è stata stimata mediante un calcolo statistico basato su 488 pazienti che hanno ricevuto Ryzneuta in 4 sperimentazioni cliniche.

¹ Vedere di seguito la sezione “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”, .

² Include i termini delle reazioni avverse multiple.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

In pazienti sottoposti a chemioterapia sono state comunemente osservate, nausea, vomito, diarrea, astenia, stanchezza, piressia, vertigini e cefalea .

Un caso di orticaria grave è stato segnalato dopo il trattamento con efbemalenograstim alfa.

Una conta leucocitaria aumentata è stata comunemente segnalata dopo il trattamento con efbemalenograstim alfa. In seguito alla somministrazione di G-CSF, è stata osservata leucocitosi (conta leucocitaria > 100 × 10⁹/L) (vedere paragrafo 4.4)

In pazienti che hanno ricevuto efbemalenograstim alfa dopo chemioterapia citotossica, sono stati comunemente osservati alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) aumentate. Tali incrementi sono transitori e reversibili.

Negli studi clinici con efbemalenograstim alfa, alcune reazioni avverse non sono ancora state osservate, ma è generalmente accettato che possano essere attribuibili al G-CSF e ai derivati.

In uno studio epidemiologico, in pazienti con carcinoma mammario e polmonare, a seguito dell'uso di alcuni G-CSF in associazione con chemioterapia e/o radioterapia, è stato osservato un aumento del rischio di SMD (sindrome mielodisplastica)/LMA (leucemia mieloide acuta) (vedere paragrafo 4.4).

A seguito di somministrazione di G-CSF, sono state segnalate reazioni da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati a seguito della somministrazione di G-CSF, caratterizzati da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione. Casi di sindrome da perdita capillare si sono generalmente manifestati in pazienti con malattie maligne in stadio avanzato, sepsi, che assumevano diversi medicinali chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

In seguito alla somministrazione di G-CSF può manifestarsi aortite (vedere paragrafo 4.4).

In seguito alla somministrazione di G-CSF possono manifestarsi casi di sindrome di Stevens-Johnson e sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta) (vedere paragrafo 4.4).

In seguito alla somministrazione di G-CSF può manifestarsi glomerulonefrite (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un singolo soggetto che ha ricevuto una dose di 40 mg di efbemalenograstim alfa durante un ciclo di chemioterapia (iniezioni di 20 mg in giorni consecutivi) ha manifestato eventi avversi simili a quelli dei soggetti che hanno ricevuto dosi inferiori di efbemalenograstim alfa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie; codice ATC: L03AA18

Meccanismo d'azione

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) umano, è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili dal midollo osseo.

Effetti farmacodinamici

Efbemalenograstim alfa è una proteina di fusione ricombinante che contiene G-CSF, un segmento di congiunzione (*linker*) di 16 amminoacidi e la porzione Fc di IgG2 umane. In soluzione, efbemalenograstim alfa forma dimeri legati con legame covalente (legami disolfuro tra porzioni di Fc) e ha una struttura simile alle immunoglobuline. Efbemalenograstim alfa è una forma di G-CSF, con durata prolungata grazie a una ridotta *clearance* renale. Efbemalenograstim alfa e altri G-CSF hanno identico meccanismo di azione, e provocano un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con minori incrementi di monociti e/o linfociti.

I neutrofili prodotti in risposta a G-CSF mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da valutazioni dell'attività chemiotattica e fagocitica. Come altri fattori di crescita ematopoietici, il G-CSF ha mostrato, *in vitro*, proprietà stimolanti sulle cellule endoteliali umane. G-CSF può stimolare, *in vitro*, la crescita di cellule mieloidi, incluse quelle maligne, ed effetti simili possono essere osservati, *in vitro*, su alcune cellule non mieloidi.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, su pazienti con cancro della mammella, l'effetto di efbemalenograstim alfa sulla durata della neutropenia e sull'incidenza della neutropenia febbrile, è stato valutato in seguito alla somministrazione di un regime chemioterapico associato a un tasso di neutropenia febbrile del 30-40% (docetaxel 75 mg/m² e doxorubicina 60 mg/m² ogni 3 settimane per 4 cicli). 122 pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 per ricevere una singola dose di efbemalenograstim alfa di 20 mg oppure placebo circa 24 ore (giorno 2) dopo la chemioterapia del ciclo 1; tutti i soggetti hanno ricevuto efbemalenograstim alfa nei cicli da 2 a 4. L'endpoint primario (*primary endpoint*) della durata media della neutropenia di grado 4 nel ciclo 1 è risultato inferiore per i pazienti randomizzati a ricevere efbemalenograstim alfa rispetto al placebo (1,3 giorni rispetto a 3,9 giorni; $p < 0,001$), così come l'incidenza della neutropenia febbrile (5% rispetto a 26%, $p < 0,001$). Coerentemente con la riduzione della neutropenia febbrile, l'incidenza dell'utilizzo di antibiotici e.v. nel ciclo 1 è risultata inferiore nel gruppo efbemalenograstim alfa rispetto al gruppo placebo (4% rispetto a 18%).

In pazienti con cancro della mammella, che ricevevano chemioterapia mielosoppressiva, due ulteriori studi randomizzati con controllo attivo, hanno confrontato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza della neutropenia febbrile, efbemalenograstim alfa, somministrato come singola dose da 20 mg per ciclo, con pegfilgrastim somministrato come singola dose per ciclo (n=393) o con filgrastim somministrato quotidianamente (n=239). Nel confronto con pegfilgrastim, le pazienti con cancro della mammella metastatico o non metastatico, ricevevano un regime con docetaxel e ciclofosfamide. In questo studio, la durata media della neutropenia di grado 4 nel ciclo 1, per i gruppi efbemalenograstim alfa e pegfilgrastim, è stata di 0,2 giorni (differenza 0,0 giorni, IC al 95% -0,1, 0,1). Nello studio, complessivamente, nei pazienti trattati con efbemalenograstim alfa il tasso di neutropenia febbrile è stato del 3,0%, rispetto allo 0,5% dei pazienti trattati con pegfilgrastim (differenza 2,5%, IC al 95% -7,3%, 12,4%). Nel confronto con filgrastim (mediana di 8 dosi giornaliere), le pazienti con cancro della mammella non metastatico ricevevano un regime a base di

epirubicina e ciclofosfamide. In questo studio, per il gruppo efbemalenograstim alfa, la durata media della neutropenia di grado 4 nel ciclo 1 è stata di 0,3 giorni e di 0,2 giorni nel gruppo filgrastim (differenza mediana 0,0 giorni, IC al 95% -0,0, 0,0). Nello studio, complessivamente, nei pazienti trattati con efbemalenograstim alfa, il tasso di neutropenia febbrile è stato dello 0,8%, rispetto all'1,7% dei pazienti trattati con pegfilgrastim (differenza -0,8%, IC al 95% -4%, 2%).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ryzneuta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della neutropenia indotta dalla chemioterapia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo iniezione sottocutanea di efbemalenograstim alfa, nel siero, la concentrazione massima di efbemalenograstim alfa si realizza a 36 ore [min-max: 6-96 ore] dopo la somministrazione e le concentrazioni sieriche di efbemalenograstim alfa si mantengono durante il periodo di neutropenia dopo la chemioterapia mielosoppressiva.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è compreso tra 395 e 5679 ml/kg.

Biotrasformazione

Ci si attende che efbemalenograstim alfa sia metabolizzato in piccoli peptidi dalle vie cataboliche.

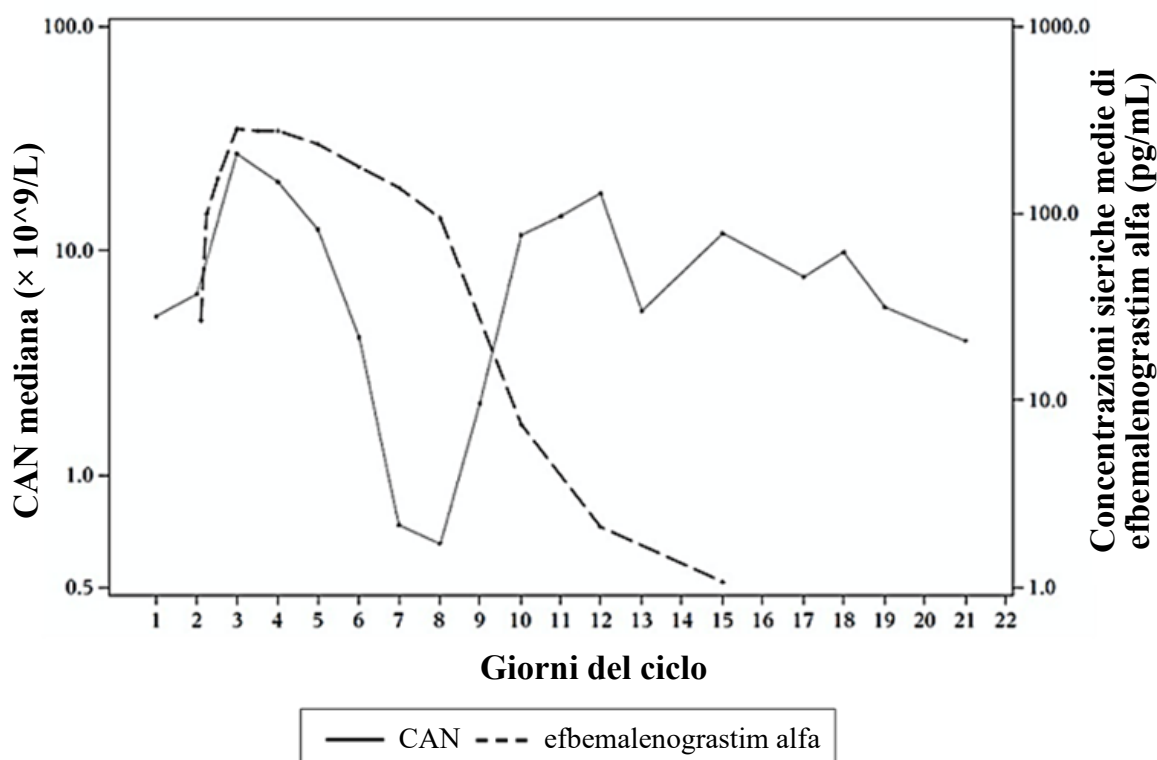
Eliminazione

Sembra che efbemalenograstim alfa sia eliminato principalmente attraverso un meccanismo di *clearance* neutrofilo-mediato, che si satura a dosi elevate. In accordo con un meccanismo di *clearance* auto-regolato, la concentrazione sierica di efbemalenograstim alfa declina rapidamente in coincidenza con la risalita dei neutrofili (vedere figura 1). Dopo l'iniezione sottocutanea, l'emivita varia da 19 a 84 ore.

Linearità/Non linearità

Efbemalenograstim alfa, nell'intervallo di dosi compreso tra 30 e 360 mcg/kg, ha mostrato una farmacocinetica non lineare e tempo-dipendente.

Figura 1. In pazienti trattati con chemioterapia, profilo delle concentrazioni sieriche mediane di efbemalenograstim alfa e delle conte assolute dei neutrofili (CAN), dopo una singola iniezione di 320 mcg/kg,



A causa del meccanismo di *clearance* neutrofilo-mediato, non ci si attende che una compromissione epatica o renale possa influire sulla farmacocinetica di efbemalenograstim alfa (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

In soggetti anziani (> 65 anni), i pochi dati disponibili indicano che la farmacocinetica di efbemalenograstim alfa è simile a quella dell'adulto.

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica, non esistono dati sulla farmacocinetica di efbemalenograstim alfa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici ottenuti da studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato gli effetti farmacologici attesi, incluse conta leucocitaria aumentata, iperplasia mieloide in sede midollare, ematopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non sono stati osservati eventi avversi nei nati da femmine gravide di ratto o coniglio alle quali era stato somministrato efbemalenograstim alfa per via sottocutanea, a dosi cumulative pari, rispettivamente, a circa 2,6 e 0,7 volte la dose umana raccomandata. Studi simili condotti nei conigli con altri medicinali contenenti G-CSF, hanno evidenziato una tossicità embrio-fetale (perdita dell'embrione), a dosi cumulative pari a circa 4 volte la dose umana raccomandata; tali eventi non sono stati osservati quando femmine gravide di coniglio sono state esposte alla dose umana raccomandata. Studi sui ratti indicano che la somministrazione sottocutanea di efbemalenograstim alfa non ha effetto su funzione riproduttiva, fertilità, estro, giorni tra accoppiamento e coito e sulla sopravvivenza intrauterina. Per gli esseri umani, la rilevanza di queste evidenze non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
Sorbitolo (E 420)
Polisorbato 20
Acido edetico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C).

Ryzneuta può essere esposto alla temperatura ambiente (non oltre 30 °C) una sola volta e per un periodo massimo di 48 ore. Se Ryzneuta rimane a temperatura ambiente per oltre 48 ore deve essere scartato.

Non congelare. L'esposizione accidentale a temperature di congelamento, una sola volta per meno di 24 ore, non pregiudica la stabilità di Ryzneuta.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro Tipo I) con stantuffo in gomma, ago in acciaio inossidabile e cappuccio dell'ago.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (lattice) (vedere paragrafo 4.4).

Ogni siringa preriempita contiene 1 ml di soluzione iniettabile.

Confezione da una siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione di Ryzneuta deve essere ispezionata prima dell'uso per verificare l'assenza di particelle visibili. Si deve iniettare solo una soluzione limpida e incolore.

Non agitare. Se agitato eccessivamente, efbemalenograstim alfa può formare aggregati e divenire biologicamente inattivo.

Lasciare la siringa preriempita a temperatura ambiente per 30 minuti prima dell'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1793/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ryzneuta 20 mg soluzione iniettabile
efbemalenograstim alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di efbemalenograstim alfa* in 1 ml di soluzione iniettabile.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, sorbitolo (E 420), polisorbato 20, acido edetico, acqua per preparazioni iniettabili. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso
Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Conservare la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare o agitare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1793/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (VASSOIO) PER SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ryzneuta 20 mg soluzione iniettabile
efbemalenograstim alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ryzneuta 20 mg iniettabile
efbemalenograstim alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ryzneuta 20 mg soluzione iniettabile efbemalenograstim alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ryzneuta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Ryzneuta
3. Come riceverà Ryzneuta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ryzneuta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ryzneuta e a cosa serve

Cos'è Ryzneuta e a cosa serve

Ryzneuta contiene il principio attivo efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa è una proteina prodotta da cellule, in laboratorio. Appartiene a un gruppo di proteine chiamate "citochine" ed è molto simile ad una proteina naturale prodotta dall'organismo chiamata fattore stimolante le colonie di granulociti, coinvolto nella produzione di globuli bianchi nel midollo osseo. I globuli bianchi aiutano l'organismo a combattere le infezioni, ma la chemioterapia può causare una diminuzione del numero di globuli bianchi nell'organismo. Se il numero di globuli bianchi è troppo basso, l'organismo non è più in grado di combattere i batteri e ciò aumenta il rischio di infezioni.

Ryzneuta è usato nei pazienti adulti che stanno ricevendo medicinali contro il cancro (noti come chemioterapia). Ryzneuta viene somministrato per:

- Ridurre la durata della neutropenia (riduzione del numero dei globuli bianchi);
- Ridurre la possibilità di avere la neutropenia febbrile (riduzione del numero dei globuli bianchi con febbre).

La neutropenia e la neutropenia febbrile possono essere causate dall'uso di medicinali che distruggono rapidamente le cellule in rapida crescita, come la chemioterapia.

Come funziona Ryzneuta

Ryzneuta favorisce una maggiore produzione di globuli bianchi da parte del midollo osseo per aiutare l'organismo a combattere le infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Ryzneuta

Non usi Ryzneuta:

- se è allergico a efbemalenograstim alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non usi Ryzneuta se questo è il suo caso. Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Ryzneuta.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Ryzneuta se:

- Ha avuto di recente una grave infezione ai polmoni, liquido nei polmoni, infiammazione del polmone (malattia polmonare interstiziale) o un'anomalia riscontrata in una radiografia del torace (infiltrazione polmonare)
- Ha dei valori anormali della conta delle cellule del sangue (ad esempio, globuli bianchi aumentati o un'anemia) o una riduzione del numero di piastrine, che riduce la capacità di coagulazione del sangue. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo.
- Ha l'anemia a cellule falciformi. Il medico potrebbe voler tenere sotto stretto controllo la sua patologia.
- Ha un'allergia al lattice; il cappuccio dell'ago della siringa potrebbe causarle gravi reazioni allergiche.

Se una qualsiasi delle condizioni elencate sopra la riguarda (o se non è sicuro), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Ryzneuta.

Durante il trattamento con Ryzneuta, presti attenzione ai seguenti segni e sintomi:

- Pressione arteriosa bassa con debolezza e stordimento mentale, respirazione difficoltosa, gonfiore del viso, cute arrossata, eruzione cutanea e aree della pelle con prurito. Questi potrebbero essere segni di una reazione allergica.
- Tosse, febbre e respirazione difficoltosa. Questi potrebbero essere segni di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).
- Gonfiore o rigonfiamento, minzione meno frequente, respirazione difficoltosa, gonfiore allo stomaco e sensazione di pienezza e una generale sensazione di stanchezza. Questi potrebbero essere segni di sindrome da perdita capillare (una condizione in cui si manifesta una perdita di liquidi dai piccoli vasi sanguigni).
- Dolore addominale superiore sinistro o dolore alla punta della spalla. Questi potrebbero essere segni di un problema alla milza (splenomegalia, rottura splenica).
- Febbre, dolore di stomaco, generale senso di fastidio, dolore dorsale. Questi potrebbero essere segni di infiammazione dell'aorta.

Informi il medico immediatamente se nota uno qualsiasi dei segni elencati. Potrebbe avere bisogno di cure mediche urgenti.

Controlli del sangue e delle urine

Il medico eseguirà controlli regolari su sangue e urine poiché i farmaci come Ryzneuta possono danneggiare i minuscoli filtri (glomeruli) all'interno dei reni.

Rischio di cancro del sangue

Se le si manifesta un cancro del sangue come LMC (leucemia mieloide cronica), LMA (leucemia mieloide acuta) o SMD (sindrome mielodisplastica) oppure se è verosimile che lei possa sviluppare un cancro del sangue, non deve ricevere Ryzneuta, a meno che il suo medico non le dica di assumerlo.

Se il medicinale smette di funzionare correttamente

Se questo medicinale smette di funzionare come previsto, il medico cercherà di capirne la ragione. Ciò potrebbe significare che lei ha sviluppato anticorpi che impediscono al medicinale di funzionare correttamente.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni poiché non è ancora noto se sia sicuro ed efficace in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Ryzneuta

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

Gravidanza

Ryzneuta non è raccomandato durante la gravidanza, perché potrebbe essere pericoloso per il feto. Se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile, durante l'assunzione di Ryzneuta devono usare un efficace metodo contraccettivo (controllo delle nascite).

Allattamento

Non è noto se Ryzneuta passi nel latte materno. Informi il medico se sta allattando con latte materno o se ha in programma di farlo. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento al seno o se interrompere il trattamento con Ryzneuta, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di Ryzneuta per la madre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ryzneuta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Ryzneuta contiene sorbitolo (E 420), sodio e lattice

In ciascuna dose da 20 mg di questo medicinale sono contenuti 50 mg di sorbitolo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 20 mg, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (lattice), che può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Ryzneuta

Come prenderà Ryzneuta

Ryzneuta viene somministrato da un operatore sanitario qualificato. Ryzneuta deve essere somministrato sempre esattamente come descritto dal medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Questo medicinale viene somministrato attraverso una iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

Quanto Ryzneuta viene somministrato e quanto spesso

La dose raccomandata è un'iniezione da 20 mg, somministrata alla fine di ogni ciclo di chemioterapia, almeno 24 ore dopo l'ultima dose di chemioterapia per quel ciclo.

Se le verrà somministrato più Ryzneuta di quanto dovrebbe

Potrebbero manifestarsi gli stessi effetti indesiderati di quando riceve la dose raccomandata. Se le viene somministrato più Ryzneuta di quanto dovrebbe, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Informi il medico se manifesta questi sintomi.

Effetti indesiderati più gravi

Informi immediatamente il medico o l'infermiere e richieda cure mediche immediate se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Reazioni quali reazioni allergiche gravi, incluse anafilassi e angioedema (eruzione cutanea, debolezza, abbassamento della pressione arteriosa, respirazione difficoltosa, gonfiore del viso).
- Il dolore addominale superiore sinistro o il dolore alla spalla sinistra potrebbero essere sintomi di aumento delle dimensioni della milza e rottura splenica; quest'ultima potrebbe essere fatale.
- Tosse, respirazione difficile o dolorosa, ansia e irrequietezza possono essere segni di malattie polmonari, quali edema polmonare, polmonite interstiziale, infiltrati polmonari, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria e sindrome da distress respiratorio acuto.
- Gonfiore o rigonfiamento che potrebbero essere associati a minzione meno frequente, respirazione difficoltosa, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, oltre a una generale sensazione di stanchezza. Questi sintomi generalmente si sviluppano rapidamente e potrebbero essere indicativi della sindrome da perdita capillare, che causa perdita di sangue dai piccoli vasi sanguigni e richiede cure mediche urgenti.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Dolore osseo

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- Dolore a schiena, articolazioni, arti
- Sensazione di star male (nausea)
- Vomito
- Diarrea
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di debolezza o in generale di stare poco bene
- Febbre
- Vertigini
- Mal di testa
- Alterazione degli esami del sangue:
Livello alto di globuli bianchi
Livello alto di alanina aminotransferasi (ALT)
Livello alto di aspartato aminotransferasi (AST)

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- Infezione da Herpes
- Appetito ridotto
- Capogiri
- Disturbo del gusto
- Spasmi muscolari
- Sensazione di intorpidimento, formicolio, bruciore (neuropatia periferica)
- Sonnolenza
- Occhi che lacrimano
- Battito cardiaco molto rapido
- Vampate di calore
- Vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle)
- Naso secco, sanguinamento dal naso
- Dolore alla bocca o alla gola
- Tosse
- Respirazione difficoltosa
- Infiammazione della membrana mucosa della bocca (stomatite)
- Bocca secca
- Problemi di digestione (ad es., bruciore di stomaco)
- Mal di pancia (dolore addominale)
- Problemi di deglutizione
- Perdita di capelli (alopecia)

- Reazioni cutanee quali eruzione cutanea, prurito, orticaria, macchie rosse, vesciche, papule, eczema, pelle secca
- Sudore freddo
- Sudorazioni notturne
- Dolore alle unghie
- Dolore muscolare
- Dolore al collo
- Reazioni in sede di iniezione, inclusi arrossamento in sede di iniezione, dolore, prurito
- Ritenzione di liquidi che causa gonfiore alla parte bassa delle gambe o alle mani (gonfiore periferico)
- Brividi
- Sete
- Peso aumentato
- Alterazione degli esami del sangue:
 - Livello alto di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)
 - Livello basso di neutrofili
 - Livello basso di globuli bianchi
 - Livello basso di emoglobina (anemia)
 - Livello basso di piastrine
 - Livello alto di glucosio nel sangue (glicemia)
 - Livello alto di creatinina (misura della funzionalità renale)
 - Livello alto di gamma-glutamyl transferasi (enzima del fegato)

Effetti indesiderati osservati con medicinali simili, ma non ancora con Ryzneuta

- Patologie del sangue (sindrome mielodisplastica [SMD] o leucemia mieloide acuta [LMA])
- Crisi falciforme in pazienti con anemia a cellule falciformi
- Infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore all'organismo)
- Sindrome di Stevens-Johnson, che può manifestarsi con chiazze rossastre o macchie circolari, spesso con vescicole centrali localizzate sul tronco, esfoliazione della cute, ulcere della bocca, gola, naso, genitali e dell'occhi e che può essere preceduta da febbre e sintomi simil-influenzali.
- Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta), che si manifesta con lesioni di colore violaceo, in rilievo e dolorose sugli arti e talvolta su viso e collo, associate a febbre, ai quali però possono aver contribuito altri fattori.
- Danni ai minuscoli filtri all'interno dei reni.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).^{*} Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ryzneuta

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della corretta conservazione di questo medicinale e del corretto smaltimento del medicinale eventualmente non utilizzato. Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C a 8 °C).

È possibile togliere Ryzneuta dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per un massimo di 2 giorni. Una volta che Ryzneuta è stato tolto dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (non superiore a 30 °C), deve essere utilizzato entro 2 giorni oppure scartato. Non congelare. Ryzneuta, se venisse accidentalmente congelato, potrà essere usato una sola volta per meno di 24 ore.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare questo medicinale se l'aspetto è torbido o contenente particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ryzneuta

- Il principio attivo è efbemalenograstim alfa. Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di efbemalenograstim alfa* in 1 ml di soluzione iniettabile.
- Gli altri componenti sono sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, sorbitolo (E 420), polisorbato 20, acido edetico (EDTA) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2. Ryzneuta contiene sorbitolo (E 420), sodio e lattice.

Descrizione dell'aspetto di Ryzneuta e contenuto della confezione

Ryzneuta è una soluzione iniettabile (iniezione) limpida e incolore contenuta in una siringa preriempita di vetro (20 mg/1 ml), con un ago in acciaio inossidabile e un cappuccio dell'ago.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
D-01309 Dresden
Tel.: 0351 3363-3
Fax: 0351 3363-440
e-mail: info@apogepha.de

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

RYZNEUTA - Istruzioni per l'uso

Istruzioni per l'uso Ryzneuta 20 mg soluzione iniettabile efbemalenograstim alfa Iniezione sottocutanea

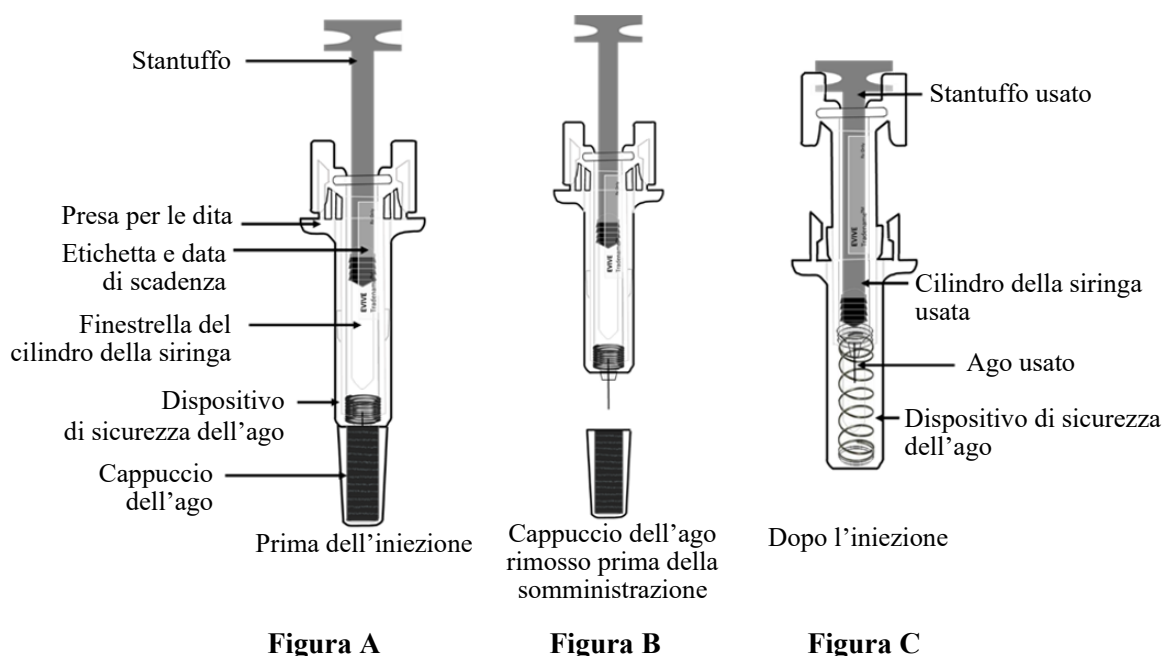
Questo foglio illustrativo contiene informazioni su come iniettare Ryzneuta. Legga le istruzioni per intero prima di iniziare a usare Ryzneuta.

Che aspetto ha la siringa preriempita di Ryzneuta

Figura A: siringa nuova con il cappuccio dell'ago inserito

Figura B: siringa nuova senza cappuccio dell'ago

Figura C: siringa usata che evidenzia il dispositivo di sicurezza attivato



Importante: prima di iniziare l'iniezione

- Ryzneuta è solo per uso sottocutaneo (iniettare direttamente nello strato di grasso sotto la pelle).
- Prima di procedere con l'iniezione, lasciare la siringa a temperatura ambiente per circa 30 minuti.
- L'ago è ricoperto da un cappuccio grigio, che deve essere rimosso prima dell'iniezione (vedere **Figura B**).
- Il cappuccio dell'ago contiene gomma naturale secca (lattice). Al paziente non deve essere somministrato Ryzneuta se è allergico al lattice.
- La siringa preriempita ha un dispositivo di sicurezza dell'ago che si attiva per coprire l'ago una volta praticata l'iniezione. Il dispositivo di sicurezza dell'ago aiuta a prevenire incidenti da puntura accidentale con l'ago (vedere **Figura C**).
- Appena terminata l'iniezione, gettare la siringa usata in un contenitore per oggetti taglienti usa e getta resistente alle forature. Vedere "Smaltimento di Ryzneuta" alla fine delle istruzioni.


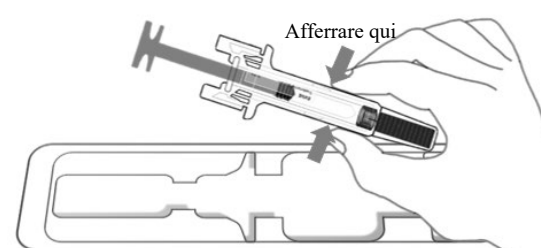
Attenzione:

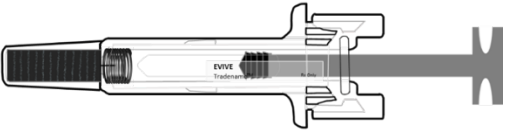
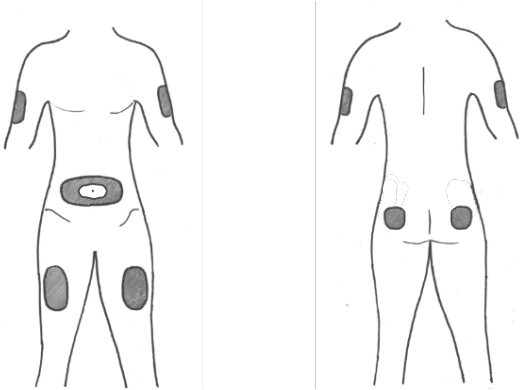
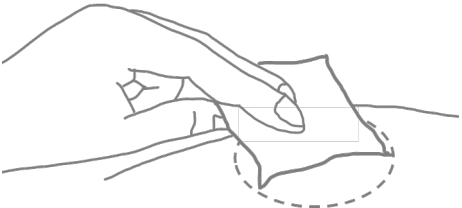
- × Non usare dopo la data di scadenza indicata sull’etichetta della siringa preriempita.
- × Non agitare la siringa preriempita.
- × Non riutilizzare la siringa preriempita.
- × Non togliere il cappuccio dell’ago grigio dalla siringa preriempita prima di essere pronti a praticare l’iniezione.
- × Non usare la siringa preriempita se la scatola è aperta o danneggiata.
- × Non usare la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. La siringa preriempita potrebbe essersi rotta anche in assenza di danni visibili. Usare una nuova siringa preriempita.
- × Non fare scorrere il dispositivo di sicurezza trasparente sull’ago prima di praticare l’iniezione. Ciò “attiverebbe” o bloccherebbe il dispositivo di sicurezza trasparente. Se il dispositivo è già bloccato, usare un’altra siringa preriempita che non sia stata attivata e che sia pronta all’uso.

Occorrente per praticare l’iniezione:

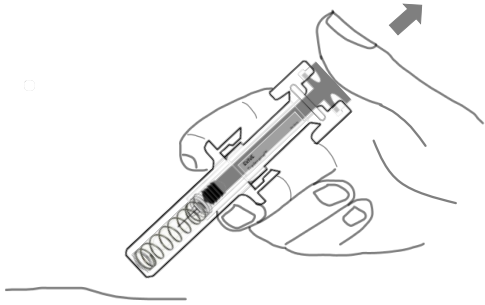

- Una siringa preriempita di Ryzneuta
- Una salviettina imbevuta di alcol
- Batuffolo di cotone o una garza
- Cerotto
- Contenitore per oggetti taglienti - Vedere “Smaltimento di Ryzneuta” alla fine delle istruzioni.

Preparazione dell’iniezione di Ryzneuta

<p>1</p>	<p>Prelevare la scatola di Ryzneuta dal frigorifero.</p> <p>Rimuovere il vassoio con la siringa dalla scatola e posizionarlo su una superficie di lavoro pulita e piana.</p> <p>Lasciare la siringa a temperatura ambiente per circa 30 minuti prima di praticare l’iniezione.</p> <p>× Non scaldare la siringa utilizzando una fonte di calore, né lasciare la siringa alla luce solare diretta.</p>	
<p>2</p>	<p>Raggruppare tutti i materiali necessari e posizionarli su una superficie di lavoro pulita e ben illuminata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzneuta • Salviettina imbevuta di alcol • Batuffolo di cotone o una garza • Cerotto • Un contenitore per oggetti taglienti o un contenitore equivalente che soddisfi i requisiti locali 	
<p>3</p>	<p>Aprire il vassoio della siringa staccando il film di copertura.</p> <p>Afferrare il dispositivo di sicurezza trasparente dell’ago per rimuovere la siringa preriempita dal vassoio, come mostrato.</p> <p>Per ragioni di sicurezza:</p> <ul style="list-style-type: none"> × Non afferrare lo stantuffo × Non afferrare il cappuccio grigio dell’ago. × Non agitare 	

<p>4</p>	<p>Ispezionare il medicinale e la siringa preriempita.</p> <p>Assicurarsi che nella siringa preriempita il medicinale sia limpido, incolore e privo di particelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Non utilizzare la siringa preriempita: <ul style="list-style-type: none"> • Se il medicinale è torbido, scolorito o contiene particelle. Se ci sono parti che presentano incrinature o rotture. • Se è caduta. • Se il cappuccio grigio dell'ago è mancante o non completamente inserito. • Se la data di scadenza stampata sull'etichetta è già trascorsa. <p>In tutti i casi sopra, utilizzare una nuova siringa preriempita.</p>	
<p>Preparare la sede di iniezione</p>		
<p>5</p>	<p>Scegliere una sede di iniezione come mostrato nella figura a destra (le aree in grigio). È possibile usare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La coscia. • L'area dello stomaco, eccetto un'area di 5 cm attorno all'ombelico. • La parte superiore esterna dei glutei. • La parte superiore esterna del braccio. <p>Se si desidera usare la stessa area di iniezione (come la coscia o il braccio), assicurarsi di non usare la stessa sede di iniezione usata per l'iniezione precedente.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Non praticare iniezioni in aree in cui la pelle è dolorante, arrossata o indurita o con presenza di lividi. × Non praticare iniezioni in aree con cicatrici o smagliature. 	
<p>6</p>	<p>Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.</p> <p>Pulire la sede di iniezione con una salviettina imbevuta di alcol. Lasciare asciugare la pelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Non sventolare o soffiare sulla pelle pulita. 	

	<ul style="list-style-type: none"> × Non toccare più questa area prima di praticare l'iniezione. 	
Iniettare Ryzneuta		
7	<p>Tenere in mano la siringa preriempita afferrandola sul dispositivo di sicurezza. Con cautela, togliere il cappuccio grigio dall'ago rivolgendo l'ago lontano dal corpo.</p> <p>Tenere sempre le mani lontane dall'ago.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Non torcere o piegare il cappuccio grigio dell'ago. × Non tenere la siringa preriempita per lo stantuffo. × Non rimettere il cappuccio grigio dell'ago sulla siringa preriempita. Smaltire (gettare) il cappuccio grigio dell'ago con i rifiuti normali oppure in un contenitore per oggetti taglienti. 	
8	<p>Pizzicare la pelle del paziente afferrando una plica nel punto in cui si desidera praticare l'iniezione, per creare una superficie stabile.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenere la plica sollevata. Inserire l'ago nella pelle con un angolo compreso tra 45 e 90 gradi. <p>Importante: mentre si pratica l'iniezione, mantenere la plica di pelle sollevata, al fine di evitare l'iniezione intramuscolare, e non toccare la sede di iniezione.</p>	
9	<p>Applicando una pressione lenta e costante, spingere lo stantuffo blu fino a quando raggiunge il fondo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lo stantuffo deve essere premuto completamente per iniettare la dose completa. 	

<p>10</p>	<p>Quando l'intera dose è stata iniettata, continuare a spingere per attivare il dispositivo di sicurezza.</p> <p>Rilasciare lentamente il pollice dallo stantuffo fino a quando il dispositivo di sicurezza non sia completamente attivato.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'ago si ritirerà automaticamente dalla pelle entrando nel cilindro. • Il dispositivo si bloccherà in posizione, coprendo l'ago. <p>× Non tentare di spingere lo stantuffo per scoprire l'ago.</p>	
<p>11</p>	<p>Una volta rimosso l'ago, ispezionare il cilindro della siringa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se il cilindro della siringa contiene ancora del medicinale, significa che non è stata somministrata una dose completa. <p>Esaminare la sede di iniezione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se c'è sangue, premere un batuffolo di cotone o della garza sulla sede di iniezione. • Applicare un cerotto se necessario. <p>× Non strofinare la sede di iniezione.</p>	
<p>Smaltimento di Ryzneuta</p>		
<p>12</p>	<p>Subito dopo l'uso, riporre la siringa preriempita usata in un contenitore per oggetti taglienti.</p> <p>× Non gettare alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.</p>	
<p>13</p>	<p>Quando il contenitore per oggetti taglienti è quasi pieno, seguire le linee guida o le normative locali per lo smaltimento del contenitore.</p>	