

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryzneuta 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā pilnšļircē ir 20 mg alfa efbemalenograstīma* 1 ml šķīduma injekcijām. Koncentrācija ir 20 mg/ml.

* No zīdītāju šūnu kultūrām iegūts rekombinants cilvēka granulocītu koloniju stimulējošā faktora Fc saplūšanas proteīns.

Šo zāļu stiprumu nav atļauts salīdzināt ar tās pašas terapeitiskās grupas pegilēto vai nepegilēto proteīnu stiprumu. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā pilnšļircē ir 50 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Caurspīdīgs bezkrāsains šķīdums injekcijām pilnšļircē

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ryzneuta ir paredzētas neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas sastopamības samazināšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ļaundabīga audzēja (izņemot hroniskas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma) ārstēšanai ir izmantota citotoksiska ķīmijterapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ryzneuta terapija ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi onkoloģijā un (vai) hematoloģijā.

Devas

Katram ķīmijterapijas ciklam ir ieteicama viena 20 mg Ryzneuta deva (vienas pilnšļirce), kas jāievada vismaz 24 stundas pirms citotoksiskas ķīmijterapijas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp nieru slimību terminālā stadijā, nav ieteicams mainīt devu.

Pediatriskā populācija

Ryzneuta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz šim nav pierādīta, un dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ryzneuta ir paredzēta subkutānai lietošanai. Tās ir pieejamas pilnšļircēs manuālai ievadīšanai.

Injekcijas jāievada augšstilba, vēdera priekšējās sienas, sēžamvietas vai augšdelma apvidū.

Ieteikumus par rīcību ar zālēm pirms to lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ļaundabīgo šūnu augšana

Granulocītu koloniju stimulējošais faktors (G-CSF) var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Alfa efbemalenograstīma drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar mielodisplastisko sindromu, hronisku mieloleikozi vai akūtu mieloleikozi, tādēļ to nedrīkst lietot šādiem pacientiem.

Alfa efbemalenograstīma drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem, kuri saņem lielu devu ķīmijterapiju. Šīs zāles nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu vairāk nekā noteikts vispāratzītajās devu shēmās.

Nevēlamas blakusparādības plaušās

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām blakusparādībām plaušās, īpaši par intersticiālu pneimoniju. Pacientiem, kuriem nesenā anamnēzē ir infiltrāti plaušās vai pneimonija, risks var būt augstāks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar plaušu infiltrātu radioloģiskām pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanās kopā ar neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos var būt akūta respiratorā distresa sindroma (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) sākotnējās pazīmes. Šādā gadījumā alfa efbemalenograstīma lietošana pēc ārsta ieskatiem ir jāpārtrauc un jānozīmē piemērota ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Glomerulonefrīts

Pacientiem, kuri saņēma G-CSF (piemēram, filgrastīmu un pegfilgrastīmu) ir ziņots par glomerulonefrītu. Parasti glomerulonefrīts izzuda pēc G-CSF devas samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas. Ieteicama urīna analīžu kontrole.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Pēc G-CSF ievadīšanas ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, kam ir raksturīga hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomi, ir rūpīgi jākontrolē, un viņiem ir jāsaņem standarta simptomātiska terapija, kas var ietvert arī intensīvu terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Parasti pēc alfa efbemalenograstīma lietošanas ir ziņots par asimptomātiskas splenomegālijas gadījumiem. Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par liesas plīsumu gadījumiem, tostarp dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piemēram, izmeklējot klīniski vai ultrasonogrāfiski). Pacientiem, kuri sūdzas par sāpēm vēdera kreisās puses augšdaļā vai pleca galā, jāapsver liesas plīsuma diagnoze.

Trombocitopēnija un anēmija

Ārstēšana tikai ar alfa efbemalenograstīmu neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju, jo tiek turpināta mieļosupresīva ķīmijterapija ar pilnām zālēm saskaņā ar nozīmēto shēmu. Ieteicama trombocītu skaita un hematokrīta regulāra kontrole. Īpaša piesardzība ir jāievēro, ievadot vienu vai vairākus ķīmijterapijas līdzekļus, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa smagu trombocitopēniju.

Sirpjveida šūnu anēmija

Pacientiem, kuri ir sirpjveida šūnu nēsātāji vai kuriem ir sirpjveida šūnu slimība, G-CSF lietošana ir bijusi saistīta ar sirpjveida šūnu krīzēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ ārstiem ir jāievēro piesardzība, nozīmējot alfa efbemalenograstīmu pacientiem, kuri ir sirpjveida šūnu nēsātāji vai kuriem ir sirpjveida šūnu slimība, un pienācīgi un rūpīgi jākontrolē klīniskie un laboratoriskie rādītāji attiecībā uz šo zāļu lietošanas iespējamo saistību ar liesas palielināšanos un vazokluzīvu krīzi.

Leikocitoze

Pacientiem, kuri saņēma G-CSF, ir novērots leikocītu skaits (WBC) $100 \times 10^9/l$ vai lielāks. Par nevēlamām blakusparādībām, kas tieši saistītas ar šādas pakāpes leikocitozi, nav ziņots. Šāda leikocītu skaita palielināšanās ir pārejoša, parasti tiek novērota 24–48 stundas pēc zāļu ievadīšanas un atbilst to farmakodinamiskajai iedarbībai. Ņemot vērā klīnisko iedarbību un iespējamo leikocitozi, ārstēšanas laikā ar regulāriem starplaikiem jānosaka WBC skaits. Ja pēc paredzētā minimālā līmeņa leikocītu skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$, šo zāļu lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Paaugstināta jutība

Ar G-CSF ārstētiem pacientiem ir ziņots par paaugstinātu jutību, tostarp nopietnām alerģiskām reakcijām, kas rodas sākotnējās vai turpmākās ārstēšanas laikā. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību alfa efbemalenograstīma lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc. Alfa efbemalenograstīmu nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret alfa efbemalenograstīmu. Lietojot alfa efbemalenograstīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir nopietnas alerģiskas reakcijas pret citām G-CSF grupas zālēm, ir jāievēro piesardzība, jo nevar izslēgt krustotas reaktivitātes risku. Šādā gadījumā alfa efbemalenograstīms jāievada pēc ārsta ieskatiem, attiecīgi izvērtējot riskus un ieguvumu. Ja rodas nopietna alerģiska reakcija, ir jānozīmē piemērota terapija un pacients vairākas dienas rūpīgi jānovēro.

Stīvensa-Džonsona sindroms

Saistībā ar G-CSF lietošanu retāk ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS*), kas var būt bīstams dzīvībai vai letāls. Ja pacientam, lietojot alfa efbemalenograstīmu, attīstās *SJS*, ārstēšanu ar alfa efbemalenograstīmu nekādā gadījumā nedrīkst atsākt.

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot visas terapeitiskās olbaltumvielas, ir iespējama imūngenitāte. Antivielu pret alfa efbemalenograstīmu rašanās rādītāji parasti ir zemi. Saistošās antivielas, kā sagaidāms, rodas tāpat kā visu bioloģiskās izcelsmes zāļu lietošanas gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošu aktivitāti.

Aortīts

Pēc G-CSF ievadīšanas veselām personām un vēža pacientiem ir ziņots par aortītu. Simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvais proteīns un leikocītu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas (DT) skenēšanā, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze krūts un plaušu vēža pacientiem

Pēc dažu G-CSF (piemēram, pegfilgrastīma) lietošanas apvienojumā ar ķīmijterapiju un (vai) staru terapiju krūts vai plaušu vēža pacientiem ir novērots mielodisplastiskais sindroms (MDS) un akūta mieloleikoze (AML) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Krūts un plaušu vēža pacienti ir jākontrolē, vai nerodas MDS un (vai) AML pazīmes un simptomi.

Citi brīdinājumi

Ryzneuta lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot asins cilmes šūnu mobilizācijai pacientiem vai veseliem donoriem, nav pietiekami novērtēta.

Kaulu smadzeņu paaugstināta asinsrades aktivitāte, reaģējot uz ārstēšanu ar augšanas faktoriem, bija saistīta ar īslaicīgu pozitīvu atradi kaulu attēldiagnostikas izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu attēldiagnostikas izmeklējumu rezultātus.

Sorbīts

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta katrā pilnšļircē. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 20 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Gumija -latekss

Pilnšļircē satur sausu dabisko gumiju (lateksu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā mieloīdās šūnas, kas strauji dalās, var būt jutīgas pret citotoksisku ķīmijterapiju, alfa efbemalenograstīms jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz

14 dienas pirms nākamās ķīmijterapijas devas ievadīšanas. Pierādīts, ka Ryzneuta un ķīmijterapijas vienlaicīga lietošana (t. i., ievadīšana tajā pašā dienā), pastiprina mielosupresiju.

Klīniskajos pētījumos nav atsevišķi pētīta asinsrades augšanas faktoru un citokīnu iespējamā mijiedarbība.

Tāpat nav atsevišķi pētīta iespējamā mijiedarbība ar litiju saturošām zālēm, kas arī veicina neitrofilo leukocītu atbrīvošanos. Pierādījumu nav, ka šāda mijiedarbība var būt kaitīga.

Ryzneuta lietošanas drošums un efektivitāte nav vērtēti pacientiem, kuri saņem ar vēlīnu mielosupresiju saistītu ķīmijterapiju, piemēram, nitrozourīnvielas atvasinājumus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa efbemalenograstīma lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Lai gan pētījumi ar dzīvniekiem nepierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu), Ryzneuta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Informācija par alfa efbemalenograstīma izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama, un nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Ryzneuta, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Alfa efbemalenograstīms neietekmēja žurku tēviņu vai mātišu reproduktivitāti vai fertilitāti, lietojot kopējās nedēļas devas, kas aptuveni 2,2 reizes pārsniedz cilvēkiem ieteicamās devas (pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ryzneuta neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija kaulu sāpes (ļoti bieži ($\geq 1/10$)). Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) ziņoja par muguras sāpēm, artralģiju un sāpēm ekstremitātēs. Skeleta un muskuļu sāpes parasti bija vieglas un vidēji smagas, pārejošas un vairākumam pacientu kontrolējamas ar standarta analgētiskajiem līdzekļiem.

Turpmākās ārstēšanas ar alfa efbemalenograstīmu laikā ir novērota nopietna angioneirotiska tūska (retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)).

Splenomegālija, parasti asimptomātiska, ir novērota retāk. Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par liesas plīsuma gadījumiem, tostarp dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alfa efbemalenograstīma terapijas laikā retāk ir novērotas nevēlamas blakusparādības plaušās, piemēram, plaušu tūska. Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots arī par citām nevēlamām blakusparādībām plaušās, tostarp intersticiālu pneimoniju, plaušu infiltrātiem un plaušu fibrozi. Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par elpošanas mazspēju vai ARDS, kas var būt letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ir sirpjveida šūnu nēsātāji vai kuriem ir sirpjveida šūnu slimība, G-CSF lietošana bija saistīta ar atsevišķiem sirpjveida šūnu krīžu gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vēža pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju, G-CSF lietošanas ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, kas var būt bīstams dzīvībai, ja ārstēšana ir novēlota. Skatīt tālāk 4.4. apakšpunktu un sadaļu “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Alfa efbemalenograstīma drošums ir vērtēts, pamatojoties uz klīnisko pētījumu rezultātiem. Nevēlamās blakusparādības ir iedalītas grupās saskaņā ar *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma grupām, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības grupā nevēlamās blakusparādības ir minētas nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības		
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)
Infekcijas un infestācijas			<i>Herpes</i> infekcija ²
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Leikopēnija, neitropēnija, Trombocitopēnija, Anēmija, Splenomegālija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Hiperglikēmija, samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes ¹	Reibonis, garšas sajūtas traucējumi, ² muskuļu spasticitāte, perifēra neiropātija, ² miegainība
Acu bojājumi			Pastiprināta asarošana
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo ¹	
Sirds funkcijas traucējumi			Tahikardija, sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Vaskulīts, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu tūska, deguna asiņošana, sāpes mutē un rīklē, klepus, aizdusa, deguna gļotādas sausums
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša, ¹ caureja, ¹ vemšana ¹	Stomatīts, sausa mute, gremošanas traucējumi, sāpes vēderā, disfāģija
Ādas un zemādas audu bojājumi			Alopēcija, nātrene ¹ , alerģisks dermatīts, izsitumi, dermatīts, eritēma, toksiski ādas izsitumi, makulopapulozī izsitumi, nieze, ekzēma, sausa āda, ādas bojājumi, angioneirotiska tūska, auksti sviedri, svīšana naktīs, nagu sāpes
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Kaulu sāpes	Muguras sāpes, artralģija, sāpes ekstremitātēs	Mialģija, osteoartropātija, skeleta muskuļu diskomforts, kakla muskuļu sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija, ¹ nogurums, ¹ drudzis ¹	Reakcijas injekcijas vietā, ² perifēra tūska, drebuļi, slāpes
Izmeklējumi		Palielināts leikocītu skaits, ¹ Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, ¹ Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis ¹	Palielināts neitrofilo leikocītu skaits, Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis, Ķermeņa masas palielināšanās
Biežuma kategorija ir noteikta, pamatojoties uz statistisku aprēķinu par 488 pacientiem, kuri četros klīniskajos pētījumos saņēma Ryzneuta.			
¹ Skatīt tālāk nodaļā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".			
² Ietver vairākus nevēlamo blakusparādību terminus.			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju, bieži novēroja sliktu dūšu, vemšanu, caureju, nogurumu, nespēku, drudzi, vertigo un galvassāpes.

Pēc alfa efbemalenograstīma lietošanas tika ziņots par vienu nopietnas nātrenes gadījumu.

Pēc ārstēšanas ar alfa efbemalenograstīmu bieži ziņoja par leikocītu skaita palielināšanos. Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par leikocitozi (leikocītu skaits ir $> 100 \times 10^9/l$) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, saņemot alfa efbemalenograstīmu pēc citotoksiskas ķīmijterapijas, bieži ir novērota alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās. Tā ir pārejoša, un atjaunojas sākotnējais līmenis.

Dažas nevēlamās blakusparādības alfa efbemalenograstīma klīniskajos pētījumos vēl nav novērotas, bet ir vispārpieņemtas kā attiecināmas uz G-CSF un to atvasinājumiem.

Epidemioloģiskā pētījumā pēc dažu G-CSF lietošanas kopā ar ķīmijterapiju un (vai) staru terapiju krūts un plaušu vēža pacientiem ir novērots paaugstināts MDS un (vai) AML risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, kam ir raksturīga hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms parasti radās pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu slimību, sepsi, pacientiem, kuri saņem vairākus ķīmijterapijas līdzekļus vai kuriem tiek veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc G-CSF lietošanas var rasties aortīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc G-CSF lietošanas var rasties Stīvensa-Džonsona sindroms un Svīta sindroms (akūta febrila neitrofiliska dermatoze) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc G-CSF lietošanas var rasties glomerulonefrīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienam pacientam pēc 40 mg alfa efbemalenograstīma ievadīšanas ķīmijterapijas cikla laikā (divas dienas pēc kārtas bija injicētas 20 mg devas) ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, kas bija līdzīgas tām, kuras novērotas pacientiem pēc mazākām alfa efbemalenograstīma devām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulējošie faktori; ATK kods: L03AA18

Darbības mehānisms

Cilvēka granulocītu kolonijstimulējošais faktors (G-CSF) ir glikoproteīns, kas regulē neitrofilo leukocītu veidošanos kaulu smadzenēs un izdalīšanos no tām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Alfa efbemalenograstīms ir rekombinantu saplūšanas proteīnu saturošs G-CSF, kas saista 16 aminoskābes, un cilvēka IgG₂ Fc daļa. Šķīdumā alfa efbemalenograstīms izveido kovalenti saistītus dimērus (disulfīda saites starp Fc grupām), un tam ir imūnglobulīnam līdzīga struktūra.

Alfa efbemalenograstīms ir noturīga G-CSF forma, jo tās klīrenss caur nierēm ir lēnāks.

Alfa efbemalenograstīmam un citiem G-CSF ir raksturīgs identisks darbības mehānisms, kas 24 stundu laikā izraisa izteiktu neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos perifērajās asinīs, minimāli palielinot monocītu un (vai) limfocītu skaitu.

Neitrofilajiem leukocītiem, kas saražoti, reaģējot uz G-CSF, ir raksturīga normāla vai pastiprināta funkcija, kas pierādīta, testējot hemotaktisko un fagocītisko funkciju. Tāpat kā visiem asinsrades augšanas faktoriem, arī G-CSF *in vitro* ir novērotas īpašības, kas stimulē cilvēka endotēlija šūnas. G-CSF var *in vitro* veicināt mieloīdo šūnu, tai skaitā ļaundabīgo, augšanu, un *in vitro* var novērot līdzīgu iedarbību arī uz nemieloīdajām šūnām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Randomizētā, ar placebo kontrolētā, dubultmaskētā pētījumā krūts vēža pacientiem alfa efbemalenograstīma ietekme uz neitropēnijas ilgumu un febrilas neitropēnijas sastopamību tika vērtēta pēc tādas ķīmijterapijas shēmas izmantošanas, kura saistīta ar febrilas neitropēnijas rādītāju 30–40 % (docetaksels 75 mg/m² un doksorubicīns 60 mg/m² ik pēc trim nedēļām četrus ciklus). Simt divdesmit divi pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu vienu 20 mg lielu alfa efbemalenograstīma devu, vai placebo aptuveni 24 stundas (2. dienā) pēc ķīmijterapijas 1. cikla; 2.–4. ciklā visi pacienti saņēma alfa efbemalenograstīmu. Primārais mērķa kritērijs – 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums 1. ciklā – bija mazāks pacientiem, kuri randomizēti, lai saņemtu alfa efbemalenograstīma, salīdzinot ar placebo (1,3 dienas, salīdzinot ar 3,9 dienām, $p < 0,001$), tāpat kā febrilas neitropēnijas sastopamība (5 %, salīdzinot ar 26 %, $p < 0,001$). Atbilstoši mazākai febrilas neitropēnijas sastopamībai 1. ciklā i.v. ievadāmo pretinfekcijas līdzekļu izmantošanas sastopamība alfa efbemalenograstīma grupā bija mazāka nekā placebo grupā (4 %, salīdzinot ar 18 %).

Divos papildu randomizētos, aktīvi kontrolētos pētījumos salīdzināja alfa efbemalenograstīmu, lietojot kā vienu 20 mg devu vienu reizi ciklā, ar pegfilgrastīmu ($n=39$), lietojot vienu reizi ciklā, vai filgrastīmu ($n=239$), lietojot katru dienu, neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas sastopamības samazināšanai pacientiem ar krūts vēzi, kuri saņem mielosupresīvu terapiju.. Pegfilgrastīma salīdzināšanas grupā pacienti ar metastātisku vai nemetastātisku krūts vēzi saņēma docetaksela un ciklofosfamīda shēmu. Šajā pētījumā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums 1. ciklā gan alfa efbemalenograstīma, gan pegfilgrastīma grupā bija 0,2 dienas (atšķirība 0,0 dienu, 95 % TI no -0,1 līdz 0,1). Visa pētījuma laikā febrilas neitropēnijas rādītājs bija 3,0 % ar alfa efbemalenograstīmu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 0,5 % ar pegfilgrastīmu ārstētiem pacientiem (atšķirība bija 2,5 %, 95 % TI no -7,3 % līdz 12,4 %). Filgrastīma salīdzināšanas grupā (dienas devu skaita mediāna 8 devas) pacienti ar nemetastātisku krūts vēzi saņēma epirubicīna un ciklofosfamīda shēmu. Šajā pētījumā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums 1. ciklā alfa efbemalenograstīma grupā bija 0,3 dienas, un filgrastīma grupā tas bija 0,2 dienas (atšķirības mediāna 0,0 dienu, 95 % TI no -0,0 līdz 0,0). Visa pētījuma laikā febrilas neitropēnijas rādītājs bija 0,8 % ar alfa efbemalenograstīmu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 1,7 % ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem (atšķirība bija -0,8 %, 95 % TI no -4 % līdz 2 %).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Ryzneuta vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ķīmijterapijas izraisītas neitropēnijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas alfa efbemalenograstīma injekcijas maksimālā koncentrācija serumā rodas 36 stundas (min.-maks. 6–96 stundas) pēc devas ievadīšanas, un pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas alfa efbemalenograstīma koncentrācija serumā saglabājas visu laiku, kamēr ir neitropēnija.

Izkliede

Šķietamais izklijes tilpums ir 395–5679 ml/kg.

Biotransformācija

Sagaidāms, ka alfa efbemalenograstīms kataboliskā ceļā tiks metabolizēts par sīkiem peptīdiem.

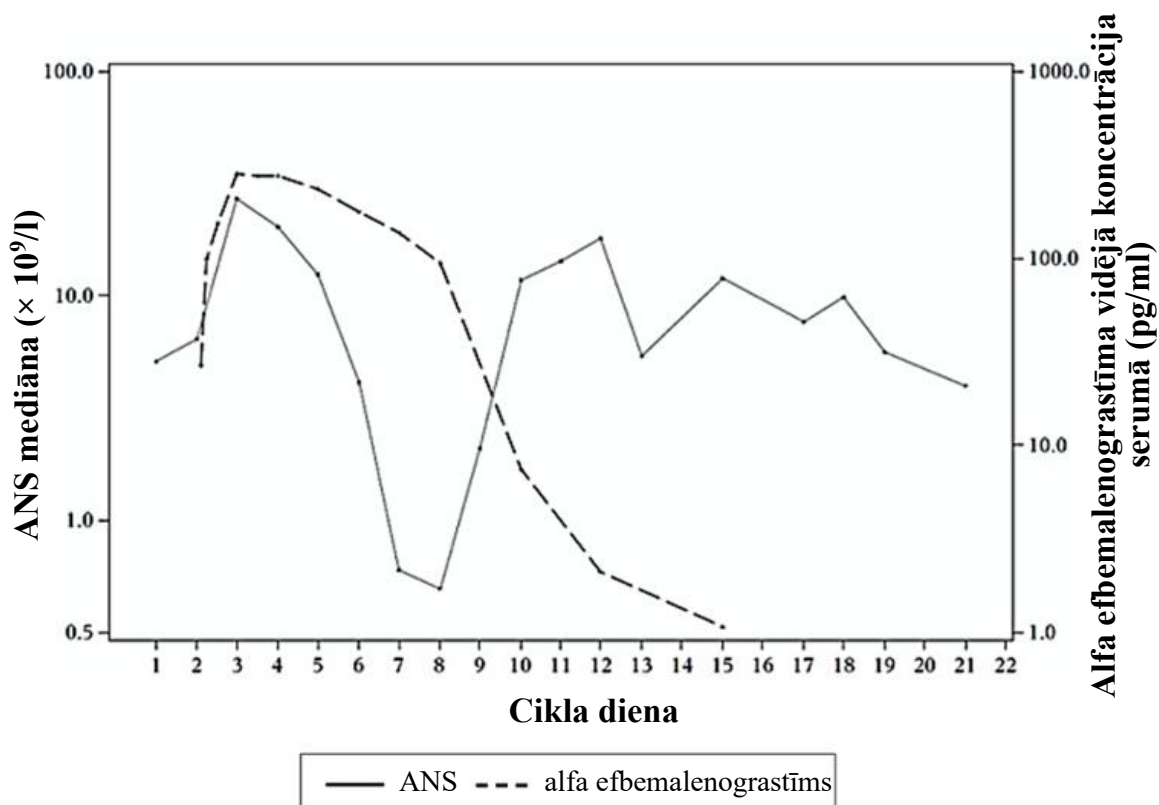
Eliminācija

Alfa efbemalenograstīma tiek eliminēts galvenokārt neitrofilo leukocītu mediēta klīrensa ceļā, kas pēc lielāku devu ievadīšanas kļūst piesātināts. Atbilstoši pašregulējošam klīrensa mehānismam alfa efbemalenograstīma koncentrācija serumā strauji samazinās, tiklīdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas (skatīt 1. attēlu). Pēc subkutānas ievadīšanas eliminācijas pusperiods ir no 19 līdz 84 stundām.

Linearitāte/nelinearitāte

Alfa efbemalenograstīmam ir raksturīga nelineāra un no laika atkarīga farmakokinētika devu diapazonā no 30 līdz 360 μ /kg.

1. attēls. Alfa efbemalenograstīma koncentrācijas plazmā mediānas un absolūtā neitrofilo leukocītu skaita (ANS) profils ar ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem pēc vienas 320 µg/kg injekcijas



Neitrofilo leukocītu mediētā klīrensa mehānisma dēļ nav sagaidāms, ka nieru vai aknu darbības traucējumi ietekmēs alfa efbemalenograstīma farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Ierobežoti dati liecina, ka alfa efbemalenograstīma farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadus vecu) ir līdzīga farmakokinētikai pieaugušajiem.

Pediatriskā populācija

Dati par alfa efbemalenograstīma farmakokinētiku bērniem nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti liecina par sagaidāmo farmakoloģisko ietekmi, tostarp leukocītu skaita palielināšanos, mieloīdu hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāru asinsradi un liesas palielināšanos.

Nevēlamas blakusparādības nenovēroja grūsnu žurku vai trušu mātišu pēcnācējiem, kuras saņēma subkutāni alfa efbemalenograstīma kumulatīvās devas, kas attiecīgi aptuveni 2,6 un 0,7 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu. Līdzīgos citu G-CSF zāļu pētījumos trušiem novēroja embriotoksicitāti un fetotoksicitāti (embriju bojāeja), lietojot kumulatīvas devas, kas aptuveni 4 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu, bet nenovēroja, ja grūsnas trušu mātišes saņēma cilvēkam ieteicamo devu. Pētījumi ar žurkām liecina, ka subkutāni ievadīts alfa efbemalenograstīms neietekmē reproduktīvo funkciju, fertilitāti, meklēšanās ciklu, dienu skaitu starp pārošanos un dzimumaktu un intrauterīno dzīvildzi. Šīs atrades nozīmīgums cilvēkam nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 20
Edetskābe
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).

Ryzneuta ne vairāk kā vienu reizi drīkst 48 stundas atrasties istabas temperatūrā līdz 30 °C. Ilgāk par 48 stundām istabas temperatūrā atstāts Ryzneuta ir jāiznīcina.

Nesasaldēt. Nejauša vienreizēja atrašanās sasaldēšanas temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas nerada nelabvēlīgu ietekmi uz Ryzneuta stabilitāti.

Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. tipa stikla pilnšļirce ar gumijas aizbāzni, nerūsējoša tērauda adatu un adatas vāciņu.

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksu); skatīt 4.4. apakšpunktu.

Katrā pilnšļircē ir 1 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumā ir viena pilnšļirce.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas Ryzneuta šķīdums vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni. Injicēt drīkst tikai caurspīdīgu un bezkrāsainu šķīdumu.

Nekratīt. Pārāk enerģiska kratīšana var izraisīt alfa efbemalenograsīma agregāciju un padarīt to bioloģiski neaktīvu.

Aptuveni 30 minūtes pirms injicēšanas ļaujiet pilnšļircei sasniegt istabas temperatūru.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1793/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 21. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryzneuta 20 mg šķīdums injekcijām
efbemalenograstim alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā pilnšļircē ir 20 mg alfa efbemalenograstīma 1 ml šķīduma injekcijām.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, sorbīts (E420), polisorbāts 20, edetskābe, ūdens injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Tikai subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt un nekratīt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1793/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ryzneuta

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCES BLISTERIS (PAPLĀTE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryzneuta 20 mg šķīdums injekcijām
efbemalenograstim alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Fisiopharma S.r.l.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĻIRCES MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ryzneuta 20 mg injekcijām
efbemalenograstim alfa
S. C.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ryzneuta 20 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē *efbemalenograstim alfa*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ryzneuta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ryzneuta lietošanas
3. Kā lietot Ryzneuta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ryzneuta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ryzneuta un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ryzneuta un kādam nolūkam to lieto

Ryzneuta satur aktīvo vielu alfa efbemalenograstīmu. Alfa efbemalenograstīms ir laboratorijā no šūnām iegūta olbaltumviela. Tā pieder proteīnu grupai, ko sauc par citokīniem, un ir ļoti līdzīga dabīgai olbaltumvielai, ko ražo organisms un ko sauc par granulocītu koloniju stimulējošo faktoru, kurš ir iesaistīts leukocītu ražošanā kaulu smadzenēs. Leikocīti palīdz organismam cīnīties pret infekcijām, bet ķīmijterapija var samazināt leukocītu daudzumu organismā. Ja leukocītu skaits ir pārāk mazs, organisms nespēj cīnīties pret baktērijām, un tas var paaugstināt infekciju risku.

Ryzneuta lieto pieaugušiem pacientiem, kuri saņem pretvēža zāles, kas pazīstamas kā ķīmijterapija. Ryzneuta ievada, lai

- samazinātu neitropēnijas (maza leukocītu skaita) ilgumu un
 - samazinātu febrilas neitropēnijas (mazs leukocītu skaits kopā ar drudzi) rašanās iespējamību.
- Neitropēniju un febrilu neitropēniju var izraisīt zāles, kas iznīcina strauji augošas šūnas, piemēram, ķīmijterapija.

Kā Ryzneuta darbojas

Ryzneuta darbojas, palīdzot kaulu smadzenēm ražot vairāk leukocītu, kas palīdz organismam cīnīties pret infekcijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Ryzneuta lietošanas

Nelietojiet Ryzneuta šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alfa efbemalenograstīmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, nelietojiet Ryzneuta. Ja neesat pārliecināts, pirms Ryzneuta lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ryzneuta lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums

- nesen ir bijusi nopietna plaušu infekcija, šķidrums plaušās, plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība) vai patoloģiski krūškurvja rentgenizmeklējumu rezultāti (infiltrāti plaušās);
- ir izmaiņas asinsainā (piemēram, palielināts leukocītu skaits vai anēmija) vai mazs trombocītu skaits asinīs, kas vājina asiņu recēšanas spēju, ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk kontrolēt;
- ir sirpjveida šūnu anēmija –ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk kontrolēt;
- ir alerģija pret lateksu, jo šļirces adatas vāciņa dēļ var rasties smagas alerģiskas reakcijas.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai ja par kaut ko neesat pārliecināts), pirms Ryzneuta lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ryzneuta lietošanas laikā pievērsiet uzmanību šādām pazīmēm un simptomiem:

- zems asinsspiediens ar tādām izpausmēm kā vājums un stāvoklis pirms ģīboņa, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums, sarkana un pietvīkusi āda, izsitumi uz ādas un niezoši ādas laukumi – tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes;
- klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana – tās var būt akūta respiratorā distresa sindroma (*ARDS*) pazīmes;
- tūska vai pietūkums, retāka urinēšana, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums vai pilnuma sajūta un vispārēja noguruma sajūta – tās var būt kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma (stāvokļa, kad no sīkajiem asinsvadiem noplūst šķidrums) pazīmes;
- sāpes vēdera kreisās puses augšdaļā vai pleca galā – tās var būt liesas patoloģiju (splenomegālijas vai liesas plīsuma) pazīmes;
- drudzis, sāpes vēderā, vispārēja diskomforta sajūta, muguras sāpes – tās var būt aortas iekaisuma pazīmes.

Ja pamanāt kādu no iepriekšminētajām pazīmēm, nekavējoties informējiet par to ārstu. Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana.

Asiņu un urīna analīzes

Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinis un urīnu, jo tādas zāles kā Ryzneuta var kaitēt sīkajiem filtriem (glomeruliem) nierēs.

Asins vēža risks

Ja Jums ir rodas asins vēzis, piemēram, HML, AML vai MDS, vai ir asins vēža rašanās iespējamība, Jūs nedrīkstat saņemt Ryzneuta, ja vien ārsts to nav ieteicis.

Ja zāles pārtrauc pareizi iedarboties

Ja šīs zāles pārtrauc iedarboties tik labi, kā vajadzētu, ārsts izmeklēs iemeslu. Tas var nozīmēt, ka Jums ir radušās antivielas, kas pārtrauc zāļu pareizo iedarbību.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst ievadīt bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo vēl nav zināms, vai šajā vecuma grupā tās ir drošas un efektīvas.

Citas zāles un Ryzneuta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams lietot Ryzneuta. Tās var radīt risku Jūsu vēl nepiedzimušajam bērnam. Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija sievietēm

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, Ryzneuta lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas (pretapaugļošanās) metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Ryzneuta aktīvā viela izdalās mātes pienā. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ārsts palīdzēs Jums nolemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai arī pārtraukt Ryzneuta lietošanu, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un Ryzneuta ieguvumu mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ryzneuta neietekmē vai ļoti maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un strādāt ar instrumentiem vai iekārtām.

Ryzneuta satur sorbītu (E420), nātriju un lateksu

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta katrā 20 mg devā.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 20 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Ryzneuta

Kā ievada Ryzneuta

Vienmēr lietojiet Ryzneuta tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Šīs zāles ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija).

Ryzneuta injicēšana sev pašam

Ārsts var izlemt, ka Jums ērtāk būtu injicēt Ryzneuta sev pašam. Ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā veikt injekciju sev pašam. Nemēģiniet veikt injekciju sev pats, ja neesat atbilstoši apmācīts.

Papildu norādījumus par to, kā sev injicēt Ryzneuta, skatiet sadaļā šīs instrukcijas beigās.

Nekratiet Ryzneuta pārāk stipri, jo tas var ietekmēt šo zāļu darbību.

Cik daudz un cik bieži Ryzneuta ievada

Ieteicamā deva ir viena 20 mg injekcija katra ķīmijterapijas cikla beigās – vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas pēdējās devas attiecīgajā ciklā.

Ja esat lietojis Ryzneuta vairāk nekā noteikts

Jums var novērot līdzīgas blakusparādības kā tās, kas rodas pēc ieteicamās devas lietošanas. Ja esat lietojis vairāk Ryzneuta, nekā noteikts, Jums jākonsultējas ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Ryzneuta

Ja injicējat sev pats un aizmirsāt injicēt savu Ryzneuta devu, sazinieties ar ārstu, lai apspriestu, kad Jums jāinjicē nākamā deva.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums ir šādi simptomi, informējiet ārstu.

Visnopietnākās blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas kāds no tālākminētajiem simptomiem.

- Reakcijas, piemēram, nopietnas alerģiskas reakcijas, tostarp anafilakse un angioneirotiska tūska (izsitumi, vājums, asinsspiediena pazemināšanās, apgrūtināta elpošana, sejas tūska).
- Sāpes vēdera kreisās puses augšdaļā vai kreisajā plecā var būt liesas palielināšanās un plīsuma simptomi, plīsums var būt letāls.
- Klepus, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, trauksme un nemiers var būt plaušu patoloģijas, piemēram, plaušu tūskas, intersticiālas pneimonijas, infiltrātu plaušā, plaušu fibrozes, elpošanas mazspējas un akūta respiratora distresa sindroma pazīmes.
- Tūska vai pietūkums, kas var būt kopā ar retāku urinēšanu, apgrūtinātu elpošanu, vēdera pietūkumu vai pilnuma sajūtu un vispārēju noguruma sajūtu. Šie simptomi parasti attīstās strauji. Tie var būt kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomi, ko izraisa šķidruma noplūde no organisma sīkajiem asinsvadiem un kura dēļ var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- kaulu sāpes.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- muguras, locītavu, ekstremitāšu sāpes;
- slikta dūša;
- vemšana;
- caureja;
- noguruma sajūta;
- vājuma sajūta vai slikta vispārējā pašsajūta;
- drudzis;
- vertigo;
- galvassāpes;
- izmaiņas asins analīzēs:
augsts leikocītu līmenis,
augsts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis,
augsts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- *herpes* infekcija;
- ēstgribas zudums;
- reibonis;
- garšas sajūtas traucējumi;
- muskuļu spazmas;
- nejutīguma sajūta, tirpšana, dedzināšanas sajūta (perifēra neiropātija);
- miegainība;
- asarošana;
- ļoti ātra sirdsdarbība;
- karstuma viļņi;
- vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- deguna sausums, deguna asiņošana;
- sāpes mutē vai rīklē;
- klepus;
- apgrūtināta elpošana;
- mutes dobuma gļotādas iekaisums (stomatīts);

- sausa mute;
- gremošanas traucējumi, piemēram, grēmas;
- sāpes vēderā;
- rīšanas traucējumi;
- matu izkrišana (alopēcija);
- ādas reakcijas, piemēram, izsitumi, nieze, nātrene, sarkani plankumi, pūslīši, papulas, ekzēma, sausa āda;
- auksti sviedri;
- svīšana naktīs;
- nagu sāpes;
- muskuļu sāpes;
- kakla muskuļu sāpes;
- reakcijas injekcijas vietā, tostarp injekcijas vietas apsārtums, sāpes, nieze;
- šķidruma aizture, kas izraisa apakšstilbu vai plaukstu tūska (perifēra tūska);
- drebuļi;
- slāpes;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- izmaiņas asins analīzēs:
 augsts neitrofilo leukocītu (noteikts leukocītu veids) līmenis;
 zems neitrofilo leukocītu līmenis;
 zems leukocītu līmenis;
 zems hemoglobīna līmenis (anēmija);
 zems trombocītu līmenis asinīs;
 augsts cukura līmenis asinīs;
 augsts kreatinīna līmenis (raksturo nieru darbību);
 augsts gammaglutamiltransferāzes (aknu enzīms) līmenis.

Blakusparādības, kas novērotas pēc līdzīgu zāļu lietošanas, bet vēl nav novērotas pēc Ryzneuta lietošanas:

- asins patoloģijas (mielodisplastiskais sindroms (MDS) vai akūta mieloleikoze (AML));
- sirpjveida šūnu krīzes pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju;
- aortas (liela asinsvada, pa kuru asinis plūst no sirds uz pārējām organisma daļām) iekaisums;
- Stīvensa-Džonsona sindroms, kas var izpausties kā mazi mērķi līdzīgi vai apaļi sarkanīgi plankumi uz ādas, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, dzimumorgānos un acīs, un pirms tiem var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi;
- Svīta sindroms (akūta febrila neitrofiliska dermatoze), kas izpaužas kā plūmju krāsas, sāpīgi, piepacelti bojājumi uz ekstremitātēm un dažkārt uz sejas un kakla kopā ar drudzi. Nozīmīgi var būt arī citi faktori;
- sīko filtru bojājumi nierēs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ryzneuta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un šļirces marķējuma pēc apzīmējuma “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).

Jūs varat izņemt Ryzneuta no ledusskapja un ne ilgāk kā 2 dienas to turēt istabas temperatūrā līdz 30 °C. Pēc tam, kad Ryzneuta ir izņemts no ledusskapja un sasniedzis istabas temperatūru (līdz 30 °C), tas vai nu ir jāizlieto 2 dienu laikā, vai jāiznīcina.

Nesasaldēt. Ryzneuta var lietot, ja tas nejauši ir vienreiz bijis sasaldēts ne ilgāk kā 24 stundas.

Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai tajās ir kādas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.

Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ryzneuta satur

- Aktīvā viela ir alfa efbemalenograstīms. Katrā pilnšļircē ir 20 mg alfa efbemalenograstīma 1 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, sorbīts (E420), polisorbāts 20, edetskābe (EDTE) un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Ryzneuta satur sorbītu (E420), nātriju un lateksu".

Ryzneuta ārējais izskats un iepakojums

Ryzneuta ir caurspīdīgs bezkrāsains šķīdums (20 mg/1 ml) injekcijām (injekcija) stikla pilnšļircē ar pievienotu tērauda adatu un adatas vāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Fisiopharma S.r.l.

Nucleo Industriale

Palomonte, SA, 84020, Itālija

Ražotājs

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 1-2

D-73614 Schorndorf, Vācija

Eurofins PHAST GmbH

Kardinal-Wendel-Strasse 16,

Homburg, Saarland, 66424, Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Vācija

APOGEPHA Arzneimittel GmbH

Kyffhäuserstr. 27

D-01309 Dresden

Tālrunis Nr.: +49 351 3363-3

Faksa Nr.: +49 351 3363-440

E-pasta adrese: info@apogepha.de

Austrija

Astro Pharma GmbH

Allerheiligenplatz 4

A-1200 Wien

Tālrunis Nr.: +43 (1) 979 9860

Faksa Nr.: +43 (1) 979 2540

E-pasta adrese: office@astropharma.at

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

RYZNEUTA – Norādījumi par lietošanu

Norādījumi par lietošanu Ryzneuta 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *efbemalenograstim alfa* Subkutānām injekcijām

Šajā lietošanas instrukcijā ir informācija par to, kā injicēt Ryzneuta, tādēļ pirms Ryzneuta lietošanas izlasiet visus norādījumus.

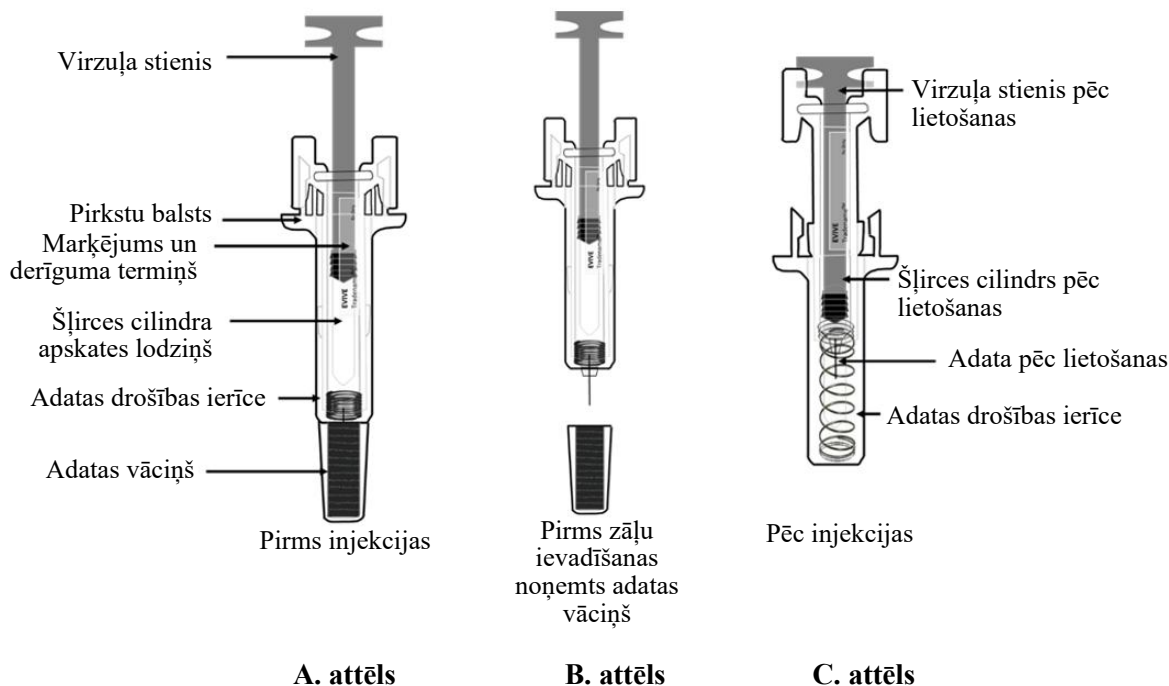
Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu veikt injekciju sev pašam, ja ārsts, medmāsa vai farmaceits nav sniedzis Jums atbilstošu apmācību. Ja Jums rodas jautājumi par injicēšanu, vēršieties pie ārsta, medmāsas, farmaceita, lai saņemtu palīdzību.

Ryzneuta pilnšļirces ārējais izskats

A. attēls. Jauna šļirce ar uzliktu adatas vāciņu.

B. attēls. Jauna šļirce ar noņemtu adatas vāciņu.

C. attēls. Izlietota šļirce ar redzamu aktivizētu drošības ierīci.



Svarīgi: pirms uzsākt injicēšanu

- Ryzneuta ir paredzētas tikai subkutānām injekcijām (injicējams tieši zemādas taukaudu slānī).
- Glabāiet Ryzneuta bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Pirms injicēšanas ļaujiet šļircei aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Adata ir nosepta ar pelēku vāciņu, kas pirms injicēšanas jānoņem (skatīt **B. attēlu**).
- Adata vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksu). Ja Jums ir alerģija pret lateksu, Jūs nedrīkstat lietot Ryzneuta.
- Pilnšļircei ir adatas drošības ierīce, kas tiks aktivizēta, lai nosegtu adatu pēc injekcijas. Adata drošības ierīce palīdzēs nesavainoties un nesadurties ar adatu (skatīt **C. attēlu**).

- Izlietoto šļirci tūlīt pēc injekcijas izmetiet necaurduramā, vienreizējas lietošanas, asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē. Skatīt punktu “Ryzneuta iznīcināšana” norādījumu beigās.

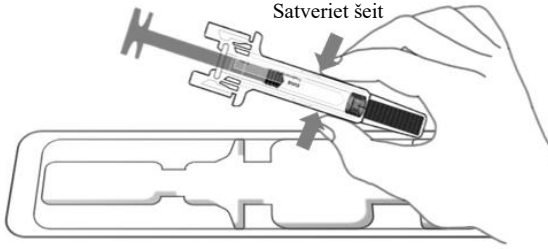
Brīdinājumi

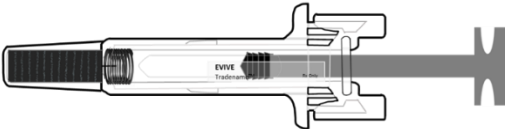
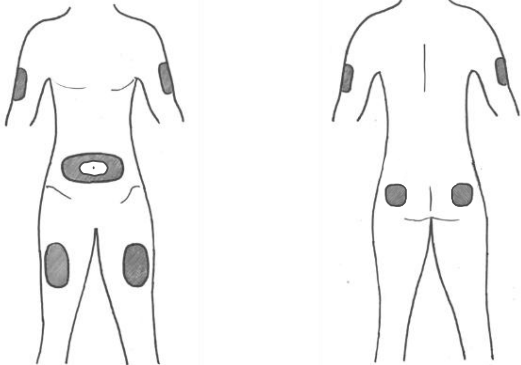
- × Nelietot pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz pilnšļirces marķējuma.
- × Nekratīt pilnšļirci.
- × Nelietot pilnšļirci atkārtoti.
- × Nenoņemot no pilnšļirces pelēko adatas vāciņu, kamēr neesat sagatavojies injekcijai.
- × Nelietot pilnšļirci, ja tās kastīte ir bijusi atvērta vai bojāta.
- × Nesatvert virzuļa stieni.
- × Nelietot pilnšļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas. Pilnšļirce var būt salūzusi, pat ja lūzums nav saskatāms. Lietot jaunu pilnšļirci.
- × Nebīdīt caurspīdīgo drošības ierīci pāri adatai, pirms injekcija nav pabeigta. Tā caurspīdīgā drošības ierīce aktivizēsies vai nobloķēsies. Ja ierīce jau ir bloķēta, jāizmanto cita pilnšļirce, kas nav aktivizēta un ir gatava lietošanai.

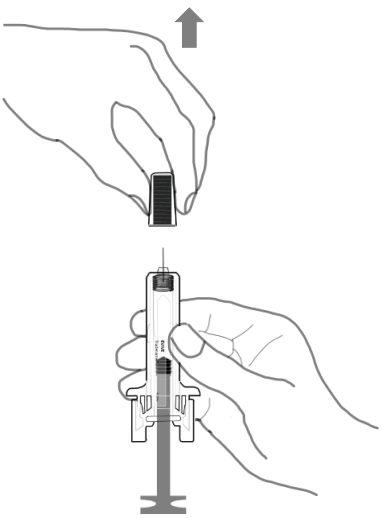
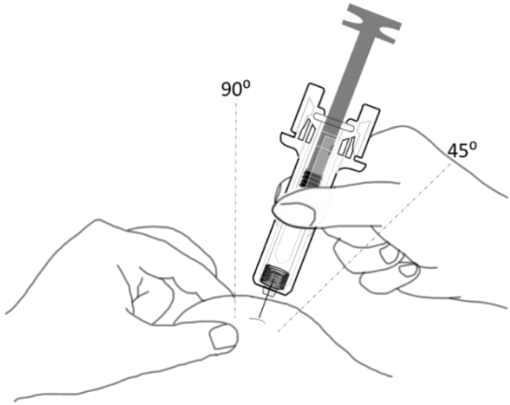
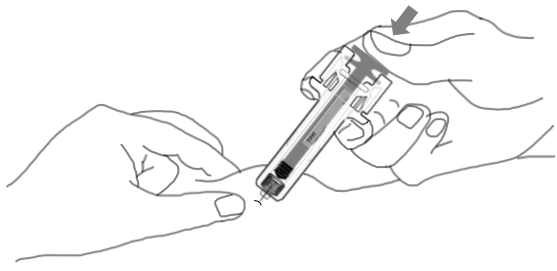
Injicēšanai vajadzīgie piederumi:

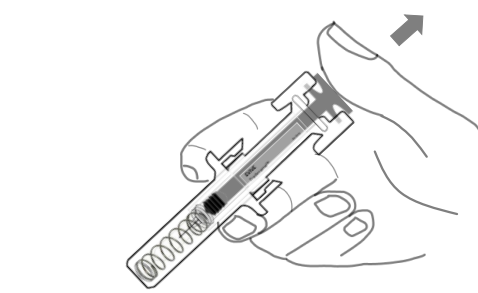
- viena Ryzneuta pilnšļirce,
- spirta tampons,
- vates tampons vai marles plāksnīte,
- lipīgs pārsējs,
- tvertne asu priekšmetu izmešanai – skatīt punktu “Ryzneuta iznīcināšana” norādījumu beigās.

Ryzneuta sagatavošana injicēšanai

1.	Izņemt Ryzneuta kastīti no ledusskapja. Izņemiet šļirces paplāti no kastītes un nolieciet uz tīras un līdzenas darba virsmas. Pirms injicēšanas ļaujiet šļircei aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai. × Šļirces sasildīšanai neizmantojot siltuma avotu un neatstāt šļirci tiešos saules staros.
2.	Uz tīras un labi apgaismotas darba virsmas nolieciet visus piederumus: • Ryzneuta • spirta tamponu, • vates tamponu vai marles plāksnīti, • lipīgu pārsēju un • tvertni asu priekšmetu izmešanai vai līdzvērtīgu vietējām prasībām atbilstošu tvertni. 
3.	Atveriet šļirces paplāti, noplēšot pārklājumu. Satveriet caurspīdīgo šļirces drošības ierīci, lai izņemtu pilnšļirci no paplātes, kā parādīts attēlā. Drošības nolūkā: × nesatveriet virzuļa stieni, × nesatveriet pelēko adatas vāciņu, × nekratiet 

	× nenoviet šļirces vāciņu, kamēr neesat sagatavojies injicēšanai.	
4.	Pārbaudiet zāles un pilnšļirci. Pārliecinieties, ka zāles pilnšļircē ir caurspīdīgas, bezkrāsainas un vai tajās nav nekādu daļiņu. × Nelietojiet pilnšļirci, ja • zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur kādas daļiņas vai ja kāda šļirces detaļa izskatās ieplaisājusi vai salauzta, • šļirce ir nokritusi, • nav pelēkā adatas vāciņa vai ja tas nav stingri pievienots, vai • ir beidzies uz marķējuma uzdrukātais derīguma termiņš. Visos iepriekšminētajos gadījumos jāizmanto jauna pilnšļirce.	
Injekcijas vietas sagatavošana		
5.	Izvēlieties injekcijas vietu, kā norādīts attēlā labajā pusē (pelēkie laukumi). Var izmantot: • augšstilba priekšpusi, • vēdera sienu, izņemot 5 cm ap nabu, • sēžamvietas augšējos ārējos kvadrantus (tikai tad, ja injekciju veic cita persona) vai • augšdelma ārpusi (tikai tad, ja injekciju veic cita persona). Ja vēlaties injicēt tajā pašā vietā (piemēram, augšstilbā vai rokā), pārliecinieties, vai tā nav tā pati injekcijas vieta, kurā jau injicējāt iepriekšējā reizē. × Neinjicējiet vietās, kur āda ir maiga, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai sacietējusi. × Neinjicējiet vietās ar rētām vai strijām.	

6.	Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Ļaujiet ādai nožūt. × Nežāvējiet tīro vietu ar fēnu vai elpu. × Pirms injicēšanas nepieskarieties injekcijas vietai.	
Ryzneuta injicēšana		
7.	Turiet pilnšļirci aiz drošības ierīces. Taisnā virzienā uzmanīgi noņemiet pelēko adatas vāciņu no šļirces korpusa. Vienmēr turiet rokas attālu no adatas. × Negroziet un nelokiet pelēko adatas vāciņu. × Neturiet pilnšļirci aiz virzuļa stienā. × Nelieciet pelēko adatas vāciņu atpakaļ uz pilnšļirces. Izmetiet pelēko adatas vāciņu parastajos sadzīves atkritumos vai ielieciet to tvertnē asu priekšmetu izmešanai. Izmetiet pelēko adatas vāciņu parasto atkritumu tvertnē vai asu priekšmetu izmešanai paredzētajā tvertnē.	
8.	Satveriet injekcijai paredzēto vietu, lai izveidotu stingru virsmu. • Turiet satverto vietu. Ieduriet adatu ādā 45–90 grādu leņķī. Svarīgi! Injicēšanas laikā turiet ādu satvertu, lai neinjicētu intramuskulāri, un nepieskarieties injekcijas vietai.	
9.	Lēni un ar pastāvīgu spiedienu iespiediet zilo virzuļa stieni līdz galam. • Virzuļa stienim jābūt pilnībā iespiestam, lai injicētu pilnu devu.	

10.	Kad visa deva ir injicēta, turpiniet spiest, lai aktivizētu drošības ierīci. Lēni noņemiet īkšķi no virzuļa stienņa, līdz drošības ierīce ir pilnībā aktivizēta. • Adata tiks automātiski izvilkta no ādas un ievilkta atpakaļ cilindrā. • Ierīce nobloķēsies un nosegs adatu. × Nemēģiniet spiest virzuļa stieni, lai atsegtu adatu.	
11.	Kad adata ir izvilkta no ādas, apskatiet šļirces cilindru. • Ja izskatās, ka šļirces cilindrā joprojām ir zāles, tas nozīmē, ka nav ievadīta pilna deva. Apskatiet injekcijas vietu. • Ja tur ir asinis, piespiediet pie injekcijas vietas vates tamponu vai marles plāksnīti. • Ja nepieciešams, uzlieciet lipīgu pārsēju. × Neberzējiet injekcijas vietu. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai. Ja rodas problēmas, vērsieties pie ārsta vai medmāsas, lai saņemtu palīdzību un padomu.	
Ryzneuta iznīcināšana		
12.	Izlietoto pilnšļirci uzreiz pēc lietošanas ielieciet asu priekšmetu izmešanai paredzētā tvertnē. Izlietotās šļirces glabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. × Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.	
13.	Izlietotā šļirce jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.	