

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ryzneuta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg efbemalenograstim alfa* in 1 ml oplossing voor injectie. De concentratie is 20 mg/ml.

*Recombinant humaan granulocyt-koloniestimulerende factor Fc fusie-eiwit afkomstig van zoogdiercelcultuur.

De werkzaamheid van dit geneesmiddel dient niet te worden vergeleken met de werkzaamheid van een ander (al dan niet gepegyleerd) eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Raadpleeg rubriek 5.1 voor meer informatie.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ryzneuta is geïndiceerd voor de vermindering van de duur van neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie bij volwassen patiënten die worden behandeld met cytotoxische chemotherapie voor maligniteit (met de uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Ryzneuta moet worden gestart en gecontroleerd door artsen met ervaring in oncologie en/of hematologie.

Dosering

Voor elke chemotherapiecyclus wordt één dosis Ryzneuta van 20 mg (één enkele voorgevulde spuit) aanbevolen, gegeven ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisverandering aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief patiënten met eindstadium nierfalen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ryzneuta bij kinderen zijn nog niet vastgesteld en er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ryzneuta is voor subcutaan gebruik. Het wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor handmatige toediening.

De injecties moeten worden gegeven in de dij, buik, bil of bovenarm.

Voor instructies over de verwerking van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende geneesmiddel goed geregistreerd worden.

Kwaadaardige celgroei

Granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen en soortgelijke effecten kunnen *in vitro* op sommige niet-myeloïde cellen worden waargenomen.

De veiligheid en werkzaamheid van efbemalenograstim alfa zijn niet onderzocht bij patiënten met myelodysplastisch syndroom, chronische myeloïde leukemie of acute myeloïde leukemie. Daarom mag het niet bij dergelijke patiënten worden gebruikt.

De veiligheid en werkzaamheid van efbemalenograstim alfa zijn niet onderzocht bij patiënten die een hoge dosis chemotherapie krijgen. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de bepaalde doseringsschema's.

Pulmonale bijwerkingen

Pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële pneumonie zijn gemeld na toediening van G-CSF. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van longinfiltraten of longontsteking kunnen een hoger risico lopen (zie rubriek 4.8).

Het optreden van longsymptomen zoals hoest, koorts en dyspneu in combinatie met radiologische symptomen van longinfiltraten en achteruitgang van de longfunctie samen met een verhoogde neutrofielenspiegel kunnen voortekenen zijn van ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). In dergelijke omstandigheden moet efbemalenograstim alfa naar goeddunken van de arts worden stopgezet en moet de juiste behandeling worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis is gemeld bij patiënten die een G-CSF (bijv. filgrastim en pegfilgrastim) kregen. In het algemeen verdwenen voorvallen van glomerulonefritis na dosisverlaging of het stoppen met G-CSF. Opvolging via urinestalen wordt aanbevolen.

Capillairleksyndroom

Capillairleksyndroom is gemeld na toediening van G-CSF en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Patiënten die symptomen van capillairleksyndroom ontwikkelen, moeten nauwlettend worden opgevolgd en krijgen standaard symptomatische behandeling, waarbij intensieve zorg nodig kan zijn (zie rubriek 4.8).

Splenomegalie en miltruptuur

In het algemeen zijn asymptomatische gevallen van splenomegalie gemeld na toediening van efbemalenograstim alfa. Gevallen van miltruptuur, waaronder enkele fatale gevallen, zijn gemeld na toediening van G-CSF (zie rubriek 4.8). Daarom moet de grootte van de milt zorgvuldig worden opgevolgd (bijv. door klinisch onderzoek, echografie). Een diagnose van miltruptuur moet worden overwogen bij patiënten die pijn in de linker bovenbuik of bovenkant schouder melden.

Trombocytopenie en anemie

Behandeling met efbemalenograstim alfa alleen sluit trombocytopenie en anemie niet uit omdat myelosuppressieve chemotherapie met volledige dosering volgens het voorgeschreven schema wordt gehandhaafd. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en hematocriet wordt aanbevolen. Speciale voorzichtigheid is geboden bij toediening van chemotherapeutische middelen, alleen of in combinatie, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Sikkelcelanemie

Sikkelcelcrises zijn in verband gebracht met het gebruik van G-CSF bij patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte (zie rubriek 4.8). Daarom moeten artsen voorzichtig zijn bij het voorschrijven van efbemalenograstim alfa bij patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte; klinische parameters en laboratoriumstatus moeten op de juiste wijze en aandachtig door de arts worden gecontroleerd op de mogelijke associatie van dit geneesmiddel met miltvergroting en vaso-occlusieve crisis.

Leukocytose

Aantal witte bloedcellen (WBC) van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij patiënten die G-CSF ontvangen. Er zijn geen bijwerkingen gemeld die rechtstreeks toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Een dergelijke verhoging van het aantal witte bloedcellen is tijdelijk, wordt meestal 24 tot 48 uur na toediening waargenomen en komt overeen met de farmacodynamische effecten van dit geneesmiddel. In overeenstemming met de klinische effecten en de mogelijkheid van leukocytose moet tijdens de behandeling regelmatig een telling van de WBC worden uitgevoerd. Als het aantal leukocyten hoger is dan $50 \times 10^9/l$ na de verwachte dalwaarde (nadir), moet dit geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, waaronder ernstige allergische reacties, die optrad bij de initiële of latere behandeling van patiënten die werden behandeld met G-CSF werd gemeld. Efbemalenograstim alfa moet permanent worden stopgezet bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Efbemalenograstim alfa mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor efbemalenograstim alfa. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van efbemalenograstim alfa bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige allergische reacties voor

andere G-CSF-producten, aangezien het risico van kruisreactiviteit niet kan worden uitgesloten. In dergelijke omstandigheden dient efbemalenograstim alfa te worden toegediend naar goeddunken van de arts met de juiste afweging van de risico's en voordelen. Als een ernstige allergische reactie optreedt, moet een passende behandeling worden toegediend, waarbij de patiënt gedurende enkele dagen nauwlettend moet worden opgevolgd.

Stevens-Johnson-syndroom

Het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), dat levensbedreigend of dodelijk kan zijn, is zelden gemeld in verband met G-CSF-behandeling. Indien een patiënt SJS heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van efbemalenograstim alfa, mag de behandeling met efbemalenograstim alfa bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat.

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op immunogeniciteit. Over het algemeen worden weinig antilichamen tegen efbemalenograstim alfa gevormd. Bindende antilichamen komen voor zoals verwacht bij alle biologicals; tot op heden zijn deze echter niet in verband gebracht met neutraliserende activiteit.

Aortitis

Aortitis is gemeld na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en kankerpatiënten. De ervaren symptomen omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde inflammatoire markers (bijv. c-reactief proteïne en het aantal witte bloedcellen). In de meeste gevallen werd aortitis gediagnosticeerd door middel van een CT-scan (computertomografie) en verdween deze over het algemeen na het stopzetten van G-CSF (zie ook rubriek 4.8).

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten

Myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) zijn waargenomen na gebruik van sommige producten met G-CSF (bijv. pegfilgrastim) in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij patiënten met borst- en longkanker (zie rubriek 4.8). Patiënten met borst- en longkanker moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van MDS/AML.

Overige waarschuwingen

De veiligheid en werkzaamheid van Ryzneuta voor de mobilisatie van bloedvoorlopercellen bij patiënten of gezonde donors is niet afdoende geëvalueerd.

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als reactie op behandeling met groeifactoren is in verband gebracht met tijdelijke positieve vondsten tijdens botbeeldvorming. Bij het interpreteren van de resultaten van botbeeldvorming moet hiermee rekening worden gehouden.

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol in elke voorgevulde spuit. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 20 mg, wat eigenlijk wil zeggen dat het nagenoeg 'natriumvrij' is.

Rubber – latex

De beschermdop van de voorgevulde spuit bevat droog natuurrubber (latex), wat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de mogelijke gevoeligheid van zich snel delende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie moet efbemalenograstim alfa ten minste 24 uur na toediening van cytotoxische chemotherapie en ten minste 14 dagen voor de volgende dosis chemotherapie worden toegediend. Gelijktijdig gebruik van Ryzneuta met chemotherapie (d.w.z. toediening op dezelfde dag) blijkt myelosuppressie te versterken.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokinen zijn niet specifiek onderzocht in klinische studies.

Het potentieel voor interactie met lithium, dat ook de afgifte van neutrofielen bevordert, is niet specifiek onderzocht. Er zijn geen aanwijzingen dat een dergelijke interactie schadelijk zou zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van Ryzneuta zijn niet beoordeeld bij patiënten die chemotherapie krijgen die gepaard gaat met vertraagde myelosuppressie, bijv. nitrosoureas.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van efbemalenograstim alfa bij zwangere vrouwen. Hoewel de resultaten van dieronderzoek niet duiden op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3), wordt Ryzneuta niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van efbemalenograstim alfa in de moedermelk; risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Ryzneuta moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid

Efbemalenograstim alfa had geen invloed op de voortplanting of de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke ratten bij cumulatieve wekelijkse doses die ongeveer 2,2 keer zo hoog waren als de aanbevolen dosis bij de mens (gebaseerd op lichaamsoppervlak) (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ryzneuta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn botpijn (zeer vaak $\geq 1/10$). Rugpijn, artralgie en pijn in de ledematen werden vaak gemeld ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Musculoskeletale pijn was over het algemeen licht

tot matig ernstig, van voorbijgaande aard en kon bij de meeste patiënten onder controle worden gehouden met standaard analgetica.

Ernstig angio-oedeem trad op bij latere behandeling met efbemalenograstim alfa (soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Splenomegalie, over het algemeen asymptomatisch, komt zelden voor. Miltruptideur, waaronder enkele fatale gevallen, werd gemeld na toediening van G-CSF (zie rubriek 4.4).

Soms voorkomende pulmonale bijwerkingen zoals longoedeem traden op bij behandeling met efbemalenograstim alfa. Andere pulmonale bijwerkingen waaronder interstitiële pneumonie, longinfiltraten en longfibrose zijn gemeld na toediening van G-CSF. Gevallen van ademhalingsinsufficiëntie of ARDS, aandoeningen die dodelijk kunnen zijn, zijn gemeld na toediening van G-CSF (zie rubriek 4.4).

Geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrises zijn in verband gebracht met het gebruik van G-CSF bij patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte (zie rubriek 4.4).

Na toediening van G-CSF bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergingen is capillairleksyndroom gemeld, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling te laat wordt ingesteld; zie rubriek 4.4 en de rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van efbemalenograstim alfa is beoordeeld op basis van de resultaten van klinische onderzoeken. Bijwerkingen zijn ingedeeld in groepen volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC) en in frequentiegroepen volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. Lijst van bijwerkingen

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen		
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1,000, < 1/100)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Herpesinfectie ²
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, splenomegalie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperglykemie, verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn ¹	Duizeligheid, smaakstoornis ² , spasticiteit van spieren, perifere neuropathie ² , somnolentie
Oogaandoeningen			Verhoogde traansecretie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo ¹	
Hartaandoeningen			Tachycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen			Vasculitis, opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Longoedeem, epistaxis, orofaryngeale pijn, hoest, dyspneu, droge neus
Maagdarmsstelselaandoeningen		Misselijkheid ¹ , diarree ¹ , overgeven ¹	Stomatitis, droge mond, dyspepsie, buikpijn, dysfagie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Alopecia, urticaria ¹ , dermatitisallergie, uitslag, dermatitis, erytheem, toxische huidruptie, maculopapuleuze uitslag, pruritus, eczeem, droge huid, huidaandoening, angio-oedeem, koud zweet, nachtelijk zweten, onychia
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Botpijn	Rugpijn, artralgie, pijn in de ledematen	Myalgie, osteoarthropathie, ongemak in het skeletspierstelsel, nekpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie ¹ , vermoeidheid ¹ , pyrexie ¹	Reacties op de injectieplaats ² , perifere zwelling, rillingen, dorst
Onderzoeken		Verhoogd aantal witte bloedcellen ¹ , verhoogd alanineamino-transferase ¹ , verhoogd aspartaatamino-transferase ¹	Verhoogde neutrofielenspiegel, verhoogd bloedcreatinine, verhoogde gamma-glutamyltransferase, Toegenomen gewicht
De frequentie categorie werd geschat op basis van een statistische berekening gebaseerd op 488 patiënten die Ryzneuta kregen tijdens vier klinische onderzoeken. ¹ Zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder. ² Omvat meerdere termen voor bijwerkingen.			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Misselijkheid, braken, diarree, asthenie, vermoeidheid, pyrexie, vertigo en hoofdpijn worden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie krijgen.

Er werd één geval van ernstige urticaria gemeld na behandeling met efbemalenograstim alfa.

Toename van het aantal witte bloedcellen werd vaak gemeld na behandeling met efbemalenograstim alfa. Leukocytose (aantal witte bloedcellen $> 100 \times 10^9/l$) werd gemeld na toediening van G-CSF; (zie rubriek 4.4).

Verhoogde waarden voor alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) worden vaak waargenomen bij patiënten na toediening van efbemalenograstim alfa na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn tijdelijk en keren terug naar de uitgangswaarde.

Bepaalde bijwerkingen zijn nog niet waargenomen in klinische studies met efbemalenograstim alfa, maar worden algemeen aanvaard als zijnde toe te schrijven aan G-CSF en derivaten:

Een verhoogd risico op MDS/AML is waargenomen in een epidemiologische studie na gebruik van sommige G-CSF in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij patiënten met borst- en longkanker (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na toediening van G-CSF (zie rubriek 4.4).

Gevallen van capillairleksyndroom zijn gemeld na toediening van G-CSF en worden gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Het capillairleksyndroom trad in het algemeen op bij patiënten met gevorderde kwaadaardige ziekte, sepsis, die meerdere geneesmiddelen voor chemotherapie gebruiken of die afereze ondergingen (zie rubriek 4.4).

Aortitis kan optreden na toediening van G-CSF (zie rubriek 4.4).

Stevens-Johnson-syndroom, Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) kan optreden na toediening van G-CSF (zie rubriek 4.4).

Glomerulonefritis kan optreden na toediening van G-CSF (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Eén enkele proefpersoon die 40 mg efbemalenograstim alfa toegediend kreeg tijdens een chemotherapiecyclus (injecties van 20 mg op opeenvolgende dagen) meldde bijwerkingen die vergelijkbaar waren met die bij proefpersonen die lagere doses efbemalenograstim alfa kregen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: immunostimulerende middelen, koloniestimulerende factoren; ATC-code: L03AA18

Werkingsmechanisme

Humaan granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) is een glycoproteïne die de productie en afgifte van neutrofielen uit het beenmerg reguleert.

Farmacodynamische effecten

Efbemalenograstim alfa is een recombinant fusie-eiwit met G-CSF, een koppelaar van 16 aminozuren en het Fc-gedeelte van humaan IgG2. Als oplossing vormt efbemalenograstim alfa covalent gekoppelde dimeren (disulfidebindingen tussen Fc-delen) en heeft een immunoglobuline-achtige structuur. Efbemalenograstim alfa is een langdurig werkende vorm van G-CSF vanwege de verminderde nierklaring. Efbemalenograstim alfa en andere middelen met G-CSF hebben een identiek werkingsmechanisme en veroorzaken binnen 24 uur een duidelijke toename van het aantal neutrofielen in het perifere bloed, met een geringe toename van monocysten en/of lymfocyten.

Neutrofielen die worden geproduceerd in reactie op G-CSF vertonen een normale of verbeterde functie zoals aangetoond door tests van chemotactische en fagocytische functie. Net als andere hematopoëtische groeifactoren heeft G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen aangetoond op menselijke endotheelcellen. G-CSF kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen, waaronder kwaadaardige cellen, bevorderen en soortgelijke effecten kunnen *in vitro* op sommige niet-myeloïde cellen worden waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie bij patiënten met borstkanker werd het effect van efbemalenograstim alfa op de duur van neutropenie en de incidentie van febriele neutropenie beoordeeld na toediening van een chemotherapieregime dat gepaard gaat met een febriele neutropenie van 30-40% (docetaxel 75 mg/m² en doxorubicine 60 mg/m² om de 3 weken gedurende 4 cycli). Honderdtweëntwintig patiënten werden 2:1 gerandomiseerd om ofwel één enkele dosis van 20 mg efbemalenograstim alfa of placebo te ontvangen ongeveer 24 uur (dag 2) na chemotherapie in cyclus 1; alle proefpersonen kregen efbemalenograstim alfa in cycli 2 – 4. Het primaire eindpunt van de gemiddelde duur van neutropenie van graad 4 in cyclus 1 was lager voor patiënten die werden gerandomiseerd om efbemalenograstim alfa te ontvangen dan voor patiënten die placebo kregen (1,3 dagen versus 3,9 dagen, $p < 0,001$), evenals de incidentie van febriele neutropenie (5% versus 26%, $p < 0,001$). In overeenstemming met de afname van febriele neutropenie was de incidentie van het gebruik van intraveneuze anti-infectiva in cyclus 1 ook lager in de efbemalenograstim alfa-groep dan bij placebo (4% versus 18%).

Twee aanvullende gerandomiseerde, actief gecontroleerde studies vergeleken efbemalenograstim alfa, gegeven als een dosis van 20 mg die één keer per cyclus werd toegediend, met pegfilgrastim die één keer per cyclus werd toegediend ($n=393$) of filgrastim die dagelijks werd toegediend ($n=239$) voor het verminderen van de duur van neutropenie en de incidentie van febriele neutropenie bij patiënten met borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie kregen. In de vergelijking met pegfilgrastim kregen patiënten met metastatische of niet-metastatische borstkanker een docetaxel- en cyclofosfamideregime. In deze studie was de gemiddelde duur van neutropenie van graad 4 in cyclus 1 voor zowel de groep met efbemalenograstim alfa als de pegfilgrastim-groep 0,2 dagen (verschil 0,0 dagen, 95%-BI -0,1, 0,1). Over de gehele studie was het percentage febriele neutropenie 3,0% van de met efbemalenograstim alfa behandelde patiënten en 0,5% van de met pegfilgrastim behandelde patiënten (verschil van 2,5%, 95%-BI -7,3%, 12,4%). In de vergelijking met filgrastim (mediaan van 8 dagelijkse doses) kregen patiënten met niet-metastatische borstkanker een regime met epirubicine en cyclofosfamide. In deze studie was de gemiddelde duur van neutropenie van graad 4 in cyclus 1 voor de efbemalenograstim alfa-groep 0,3 dagen en in de filgrastimgroep 0,2 dagen (mediaan verschil van 0,0 dagen, 95%-BI -0,0, 0,0). Over de gehele studie was het percentage febriele neutropenie 0,8% bij de met efbemalenograstim alfa behandelde patiënten en 1,7% bij de met filgrastim behandelde patiënten (verschil -0,8%, 95%-BI -4%, 2%).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Ryzneuta in een of meer subgroepen van de pediatrische populatie met neutropenie die door chemotherapie wordt geïnduceerd (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane injectie van efbemalenograstim alfa treedt de piekserumconcentratie van efbemalenograstim alfa 36 uur [min.-max.: 6-96 uur] na dosering op en serumconcentraties van efbemalenograstim alfa worden gehandhaafd tijdens de periode van neutropenie na myelosuppressieve chemotherapie.

Distributie

Het schijnbare distributievolume varieert van 395 tot 5679 ml/kg.

Biotransformatie

Efbemalenograstim alfa wordt naar verwachting via katabole routes gemetaboliseerd in kleine peptiden.

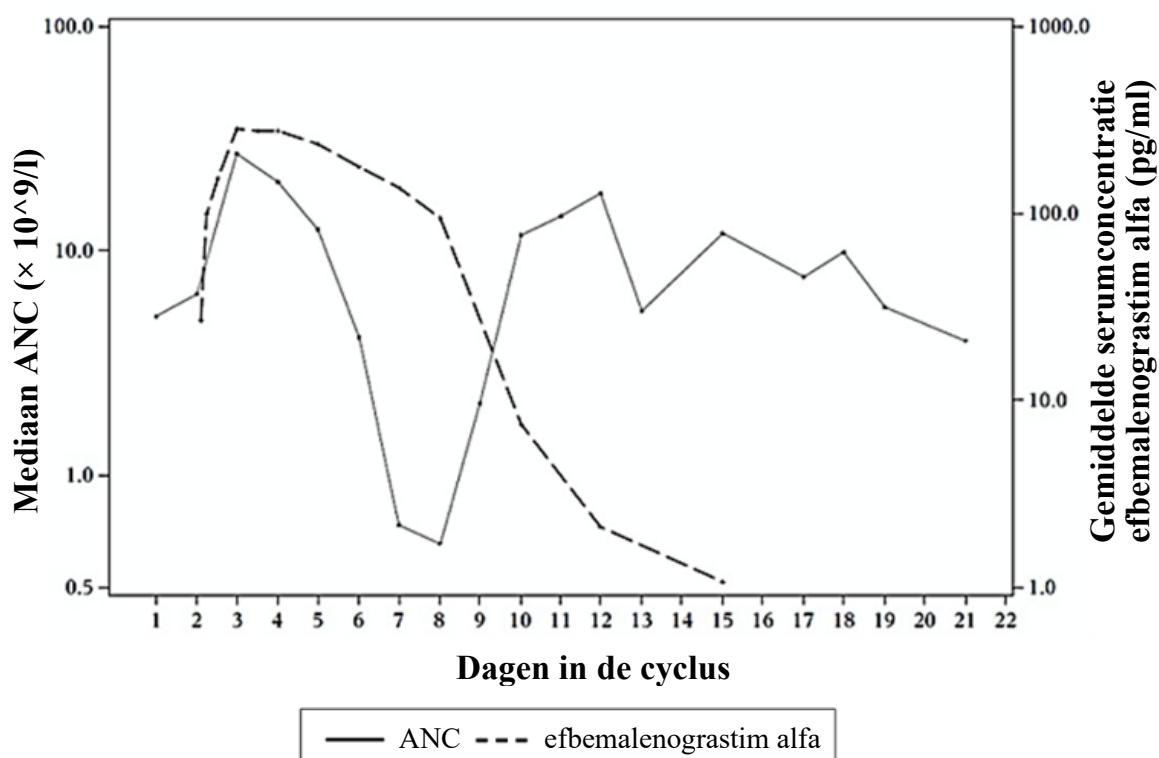
Eliminatie

Efbemalenograstim alfa lijkt voornamelijk te worden geëlimineerd door neutrofiel-gemedieerde klaring, die verzadigd raakt bij hogere doses. Consistent met een zelfregulerend klaringsmechanisme daalt de serumconcentratie van efbemalenograstim alfa snel bij de aanvang van neutrofielenherstel (zie afbeelding 1). De halfwaardetijd varieerde van 19 tot 84 uur na subcutane injectie.

Lineariteit/non-lineariteit

Efbemalenograstim alfa vertoonde non-lineariteit en tijdsafhankelijke farmacokinetiek over het dosisbereik van 30 tot 360 mcg/kg.

Afbeelding 1. Profiel van de mediane serumconcentratie van efbemalenograstim alfa en de absolute neutrofielentelling (ANC) bij patiënten die met chemotherapie werden behandeld na één enkele injectie van 320 mcg/kg



Vanwege het neutrofiel-gemedieerde klaringsmechanisme wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van efbemalenograstim alfa wordt beïnvloed door nier- of leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten

Beperkte gegevens wijzen erop dat de farmacokinetiek van efbemalenograstim alfa bij oudere patiënten (> 65 jaar) vergelijkbaar is met die bij volwassenen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van efbemalenograstim alfa bij kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering lieten de verwachte farmacologische effecten zien, waaronder een toename in het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire hematopoëse en miltvergroting.

Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van zwangere ratten of konijnen die efbemalenograstim alfa subcutaan toegediend kregen bij cumulatieve doses die respectievelijk ongeveer 2,6 en 0,7 keer de aanbevolen dosis voor mensen waren. Vergelijkbare onderzoeken met andere G-CSF-producten bij konijnen hebben embryonale/foetale toxiciteit (verlies van embryo's) aangetoond bij cumulatieve doses die ongeveer 4 keer zo hoog waren als de aanbevolen dosis voor mensen. Dit werd niet waargenomen bij blootstelling van zwangere konijnen aan de aanbevolen dosis voor mensen. Onderzoek bij ratten toonde aan dat de voortplanting, vruchtbaarheid, oestriscie cyclus, dagen tussen paren en coïtus en intra-uteriene overleving niet werden beïnvloed door subcutaan toegediende efbemalenograstim alfa. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat
Glaciaal azijnzuur
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20
Edetinezuur

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Ryzneuta mag maximaal 48 uur aan kamertemperatuur (niet boven 30 °C) worden blootgesteld. Als Ryzneuta langer dan 48 uur bij kamertemperatuur wordt bewaard, moet het worden afgevoerd.

Niet in de vriezer bewaren. Onopzettelijke blootstelling aan vriestemperaturen gedurende een enkele periode van minder dan 24 uur heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Ryzneuta.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (glas van type I) met een rubberen stop, naald van roestvrij staal en beschermdop.

De beschermdop op de voorgevulde spuit bevat droog natuurrubber (latex) (zie rubriek 4.4).

Elke voorgevulde spuit bevat 1 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootte van één voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór gebruik moet de Ryzneuta-oplossing visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes. Injecteer uitsluitend een oplossing die helder en kleurloos is.

Niet schudden. Door overmatig schudden kan efbemalenograstim alfa samenklonteren, waardoor het biologisch inactief wordt.

Laat de voorgevulde spuit vóór injectie gedurende ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1793/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ryzneuta 20 mg oplossing voor injectie
efbemalenograstim alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg efbemalenograstim alfa in 1 ml oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaatrihydraat, glaciaal azijnzuur, sorbitol (E420), polysorbaat 20, edetinezuur, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Uitsluitend voor subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren of schudden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1793/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ryzneuta

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ryzneuta 20 mg oplossing voor injectie
efbemalenograstim alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ryzneuta 20 mg voor injectie
efbemalenograstim alfa
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Subcutaan gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ryzneuta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit efbemalenograstim alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ryzneuta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ryzneuta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ryzneuta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ryzneuta bevat de actieve stof efbemalenograstim alfa. Dit is een eiwit dat in cellen in een laboratorium wordt gemaakt. Eiwitten zoals dit eiwit worden soms ook 'cytokinen' genoemd. Dit middel lijkt veel op een eiwit dat uw eigen lichaam maakt. Dit eiwit heet granulocytkoloniestimulerende factor. Dit eiwit is belangrijk voor de aanmaak van witte bloedcellen in het beenmerg. Witte bloedcellen helpen uw lichaam bij het vechten tegen infecties. Door chemotherapie kunt u minder witte bloedcellen hebben. Als u te weinig witte bloedcellen heeft, kan uw lichaam niet goed tegen bacteriën vechten. U heeft dan meer kans op een infectie.

Ryzneuta wordt gebruikt bij volwassen patiënten die geneesmiddelen tegen kanker krijgen. Dit wordt 'chemotherapie' genoemd. Ryzneuta krijgt u om:

- korter last te hebben van 'neutropenie' (te weinig witte bloedcellen in uw bloed);
- de kans kleiner te maken op 'febriele neutropenie' (te weinig witte bloedcellen in uw bloed gepaard met koorts).

Neutropenie en febriele neutropenie kunnen komen door geneesmiddelen die snelgroeiende cellen kapot maken. Bijvoorbeeld chemotherapie.

Hoe werkt Ryzneuta?

Ryzneuta werkt door uw beenmerg te helpen meer witte bloedcellen aan te maken. Witte bloedcellen helpen uw lichaam infecties te bestrijden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor efbemalenograstim alfa of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik Ryzneuta niet als dit het geval is voor u. Als u het niet zeker weet, bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Ryzneuta gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Ryzneuta gebruikt als:

- u kortgeleden een ernstige longontsteking, vocht in de longen, ontstoken longen (interstitiële longziekte) heeft gehad of als op een röntgenfoto van uw borstkas iets is gezien (longinfiltratie)
- u te veel of te weinig bloedcellen heeft (zoals te veel witte bloedcellen of bloedarmoede) of te weinig bloedplaatjes, waardoor uw bloed minder goed stolt. Uw arts zal u dan extra goed in de gaten willen houden.
- u sikkelcelanemie heeft - uw arts zal waarschijnlijk nauwlettender toezicht willen houden op uw ziekte
- u een allergie voor latex heeft. Door de beschermdoppen op de spuit kunt u ernstige allergische reacties krijgen.

Is een van deze bovenstaande punten voor u van toepassing (of weet u dat niet zeker)? Bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Ryzneuta gebruikt.

Let tijdens behandeling met Ryzneuta op de volgende klachten:

- lage bloeddruk zoals zwakte en licht in het hoofd voelen, moeite met ademen, zwelling van het gezicht, rode en blozende huid, huiduitslag en jeukende huid - dit kunnen klachten zijn van een allergische reactie
- hoesten, koorts en problemen met ademen - dit kunnen tekenen zijn van ARDS (acute respiratory distress syndroom)
- zwelling of vocht vasthouden, minder vaak plassen, ademhalingsproblemen, zwelling en vol gevoel in de maag en moe zijn - dit kunnen tekenen zijn van capillairleksyndroom (een ziekte waarbij vocht uit de kleine bloedvaten lekt).
- pijn in de linker bovenbuik of pijn aan de bovenkant van uw schouder - dit kunnen tekenen zijn van problemen met uw milt (splenomegalie, milтруptuur)
- koorts, buikpijn, niet lekker of ongemakkelijk voelen, rugpijn - dit kunnen tekenen zijn van een ontstoken aorta.

Vertel het uw arts direct als u een van de bovenstaande tekenen of symptomen merkt. Misschien heeft u dringend medische hulp nodig.

Controle van bloed en urine

Uw arts zal uw bloed en urine regelmatig controleren. Geneesmiddelen zoals Ryzneuta kunnen de kleine filters (glomeruli) in uw nieren beschadigen.

Risico op bloedkanker

U mag Ryzneuta niet krijgen als u bloedkanker zoals CML (chronische myeloïde leukemie), AML (acute myeloïde leukemie) of MDS (myelodysplastisch syndroom) krijgt of het waarschijnlijk is dat u bloedkanker krijgt. Behalve als uw arts u anders vertelt.

Als het geneesmiddel niet goed meer werkt

Als dit geneesmiddel niet meer zo goed werkt als zou moeten, gaat uw arts op zoek naar de oorzaak hiervan. Dit kan komen doordat uw lichaam antilichamen heeft gemaakt waardoor het geneesmiddel niet goed meer werkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar omdat nog niet bekend is of het veilig is en goed werkt voor deze leeftijd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Ryzneuta nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het advies is om Ryzneuta niet te gebruiken tijdens de zwangerschap. Er kan een risico zijn voor de baby in uw buik. Denkt u dat u misschien zwanger bent of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een goedwerkend middel dat zorgt dat u niet zwanger wordt (voorbehoedsmiddel) gebruiken tijdens het gebruik van Ryzneuta.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ryzneuta in de moedermelk komt. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of dit wil gaan doen. Uw arts helpt u dan te beslissen of u moet stoppen met borstvoeding of met het gebruiken van Ryzneuta. Hierbij wordt gekeken naar het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van Ryzneuta voor de moeder.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ryzneuta heeft geen of weinig invloed op hoe goed u kunt autorijden of op hoe goed u machines kan gebruiken.

Ryzneuta bevat sorbitol (E420), natrium en latex

Dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol in elke dosis van 20 mg.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 20 mg, wat eigenlijk wil zeggen dat het nagenoeg 'natriumvrij' is.

De beschermde dop van de voorgevulde spuit bevat droog natuurrubber (latex), wat allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoe Ryzneuta wordt gegeven

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel wordt gegeven als een injectie onder de huid (subcutane injectie).

Ryzneuta zelf injecteren

Uw arts kan besluiten dat het voor u handiger is om Ryzneuta zelf te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u het middel bij uzelf injecteert. Probeer het middel niet zelf te injecteren als u niet heeft geleerd hoe u dit moet doen.

Lees het gedeelte aan het einde van deze bijsluiter voor verdere instructies over hoe u Ryzneuta bij uzelf injecteert.

Schud Ryzneuta niet krachtig omdat dit de werking ervan kan beïnvloeden.

Hoeveel en hoe vaak krijgt u Ryzneuta?

Meestal krijgt u 1 injectie van 20 mg, die aan het einde van elke cyclus chemotherapie wordt gegeven. Er moet minstens 24 uur tussen uw laatste dosis chemotherapie voor die cyclus en het krijgen van Ryzneuta zitten.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

U kunt dezelfde bijwerkingen krijgen als bij de normale hoeveelheid van dit middel. Praat met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u meer Ryzneuta heeft gebruikt dan u zou mogen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteert u het middel bij uzelf en u bent vergeten uw dosis Ryzneuta te injecteren? Neem dan contact op met uw arts om te bespreken wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Krijg u last van deze bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts.

De meest erge bijwerkingen

Breng uw arts of verpleegkundige direct op de hoogte en zoek meteen medische hulp als u een van de volgende klachten krijgt.

- Reacties zoals ernstige allergische reacties, zoals anafylaxie en angio-oedeem (huiduitslag, zwakte, daling van de bloeddruk, problemen met ademen, zwelling van het gezicht).
- Pijn linksboven in de buik of pijn in de linkerschouder kunnen symptomen zijn van een te grote milt en een scheur van de milt. Een scheur van de milt kan dodelijk zijn.
- Hoesten, moeilijke of pijnlijke ademhaling, angst en rusteloos zijn kunnen tekenen zijn van ziektes van de longen, zoals longoedeem, interstitiële longontsteking, longinfiltraten, longfibrose, ademhalingsinsufficiëntie en ARDS (acute respiratory distress syndroom).
- Zwelling, en soms minder vaak moeten plassen, problemen met ademen, opgezwollen buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van moe zijn. Deze symptomen komen meestal snel. Dit kunnen symptomen zijn van het capillairleksyndroom, waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Hiervoor is dringende medische hulp nodig.

Andere bijwerkingen**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- botpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- pijn in de rug, gewrichten, armen of benen
- misselijk zijn
- overgeven
- diarree
- vermoeidheid
- zwak voelen of zich niet lekker voelen
- koorts
- duizelig zijn
- hoofdpijn
- verandering in uitslagen van bloedonderzoek:
 - hoge aantallen witte bloedcellen
 - verhoogd alanineaminotransferase (ALAT)
 - verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 op de 100 gebruikers)

- herpesinfectie
- minder of geen zin hebben in eten
- duizelig zijn
- eten en drinken smaakt anders dan normaal
- spierkramp
- geen gevoel, tintelingen of een brandend gevoel hebben (perifere neuropathie)
- suf zijn

- waterige ogen
- snelle hartslag
- opvliegers
- vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid)
- droge neus, bloedneus
- pijn in de mond of keel
- hoesten
- moeite met ademen
- ontsteking van het slijmvlies van de mond (stomatitis)
- droge mond
- problemen met de spijsvertering (bijv. brandend maagzuur)
- buikpijn
- moeite met slikken
- haaruitval (alopecia)
- reacties van de huid zoals uitslag, jeuk, galbulten, rode vlekken, blaren, papels, eczeem, droge huid
- koud zweet
- in de nacht zweten
- pijn in de nagels
- spierpijn
- nekpijn
- reacties op de plek van de injectie zoals roodheid, pijn, jeuk
- vocht vasthouden met zwelling in de onderbenen of handen (perifere zwelling)
- rillingen
- dorst
- zwaarder worden
- verandering in uitslagen van bloedonderzoek:
 - hoog aantal neutrofielen (een type witte bloedcel)
 - laag aantal neutrofielen
 - laag aantal witte bloedcellen
 - laag hemoglobinegehalte (bloedarmoede)
 - laag aantal bloedplaatjes
 - hoge bloedsuikerspiegel
 - hoog creatininegehalte (maat voor de nierfunctie)
 - hoog gehalte aan gamma-glutamyltransferase (leverenzym)

Bijwerkingen bij geneesmiddelen die lijken op dit middel, maar nog niet bij Ryzneuta

- afwijkingen van het bloed (myelodysplastisch syndroom (MDS) of acute myeloïde leukemie (AML))
- sikkcelcrises bij patiënten met sikkcelanemie
- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar de rest van het lichaam brengt)
- Stevens-Johnson-syndroom, te herkennen aan rode schietschijfachtige of cirkelvormige vlekken met vaak in het midden blaren op de romp, vervellen van de huid, zweren in de mond, keel, neus, vagina of penis en ogen. De ziekte kan beginnen met koorts en symptomen die op griep lijken.
- Sweet-syndroom (acute febrile neutrofiele dermatose), wat eruit ziet als donkerpaarse, verdikte, pijnlijke plekken op de armen of benen en soms het gezicht en de nek met koorts. Maar ook andere factoren kunnen een rol spelen.
- schade aan de kleine filters in de nieren.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de kartonnen verpakking en op het etiket van de spuit na EXP. De uiterste houdbaarheidsdatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaar in de koelkast (2 °C – 8 °C).

U mag Ryzneuta niet langer dan 2 dagen buiten de koelkast en bij kamertemperatuur (niet boven 30 °C) bewaren. Zodra Ryzneuta uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (niet boven 30 °C) is gebracht, moet het product binnen 2 dagen worden gebruikt of worden weggegooid. Niet in de vriezer bewaren. Ryzneuta mag worden gebruikt als het per ongeluk voor een periode van minder dan 24 uur is ingevroren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in Ryzneuta?

- De werkzame stof in dit middel is efbemalenograstim alfa. Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg efbemalenograstim alfa in een oplossing van 1 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaattrihydraat, glaciaal azijnzuur, sorbitol (E420), polysorbaat 20, edetinezuur en water voor injecties. Zie rubriek 2. 'Ryzneuta bevat sorbitol (E420), natrium en latex.'

Hoe ziet Ryzneuta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ryzneuta is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een glazen voorgevulde spuit (20 mg/1 ml) met een hieraan bevestigde naald van roestvrij staal en een beschermdop.

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Deutschland

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

Österreich

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

RYZNEUTA - Gebruiksaanwijzing

Gebruiksaanwijzing Ryzneuta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit efbemalenograstim alfa Injectie voor subcutaan gebruik

Deze bijsluiter bevat informatie over hoe Ryzneuta moet worden geïnjecteerd - neem de instructies volledig door voordat u Ryzneuta gaat gebruiken.

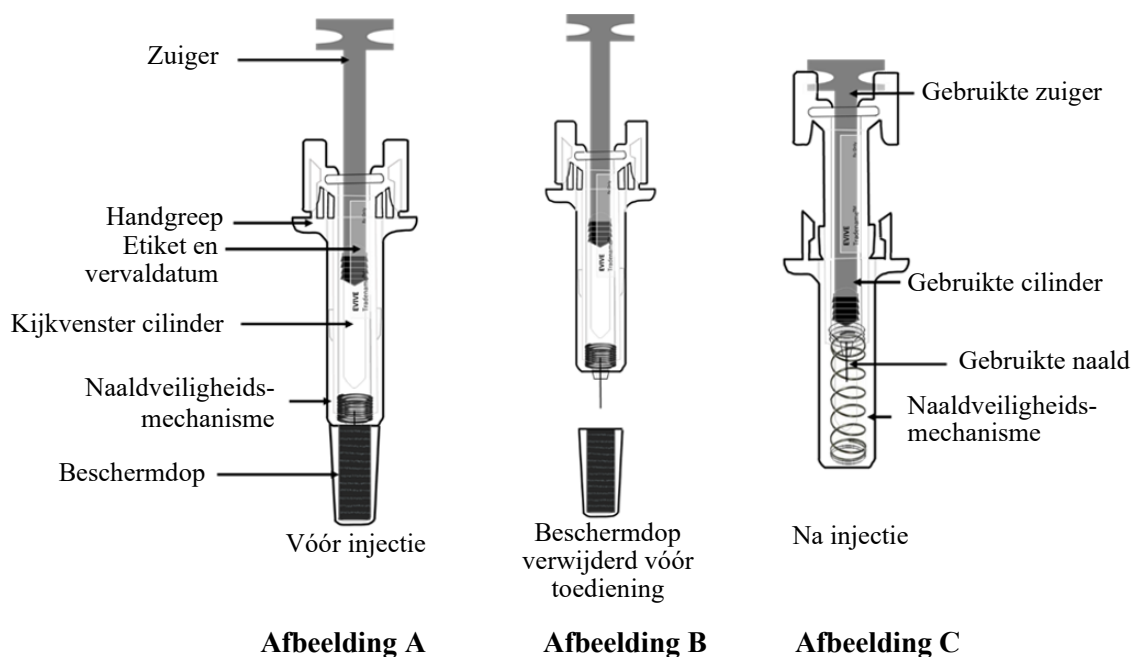
Het is belangrijk dat u niet probeert om uzelf de injectie te geven voordat uw arts, verpleegkundige of apotheker u heeft geleerd hoe dat moet. Heeft u vragen over hoe u moet injecteren? Vraag dan uw arts, verpleegkundige of apotheker om hulp.

Hoe ziet de Ryzneuta voorgevulde spuit eruit?

Afbeelding A: nieuwe spuit met beschermdop erop

Afbeelding B: nieuwe spuit zonder beschermdop

Afbeelding C: gebruikte spuit met geactiveerd veiligheidsmechanisme



Belangrijk: voordat u de injectie zet

- Ryzneuta is alleen bedoeld voor subcutane injectie (injecteer direct in de vetlaag onder de huid).
- Houdt Ryzneuta buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Laat de spuit ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat u een injectie geeft.
- De naald is bedekt met een grijze beschermdop die voor de injectie verwijderd moet worden (zie **afbeelding B**).
- De beschermdop bevat droog natuurrubber (latex). U mag Ryzneuta niet gebruiken als u allergisch bent voor latex.
- De voorgevulde spuit heeft een naaldveiligheidsmechanisme, dat wordt geactiveerd nadat de injectie is gegeven en dat de naald afdekt. Het naaldveiligheidsmechanisme helpt prikaccidenten voorkomen (zie **afbeelding C**).

- Gooi zodra u klaar bent met het geven van de injectie, gebruikte spuiten weg in een punctiebestendige naaldencontainer. Zie 'Ryzneuta weggooien' aan het einde van de instructies.

Opgelet:

- × Niet gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum die op het etiket van de voorgevulde spuit staat.
- × Schud niet met de voorgevulde spuit.
- × De voorgevulde spuit niet hergebruiken.
- × Verwijder de grijze beschermdop pas van de voorgevulde spuit als u klaar bent om te injecteren.
- × De voorgevulde spuit niet gebruiken als de kartonnen verpakking open of beschadigd is.
- × Pak de zuiger niet vast.
- × De voorgevulde spuit niet gebruiken als deze op een hard oppervlak is gevallen. De voorgevulde spuit kan gebroken zijn, zelfs als u de breuk niet kunt zien. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit.
- × Schuif het doorzichtige veiligheidsmechanisme niet over de naald voordat u de injectie geeft. Dit 'activeert' of vergrendelt het doorzichtige veiligheidsmechanisme. Als het veiligheidsmechanisme al vergrendeld is, gebruik dan een andere voorgevulde spuit die nog niet is geactiveerd en klaar voor gebruik is.

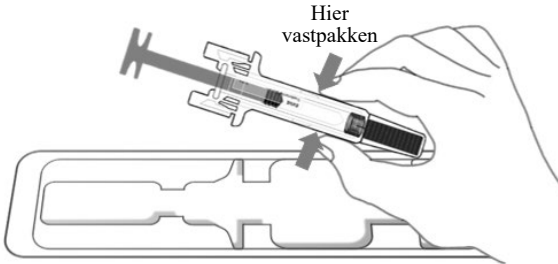
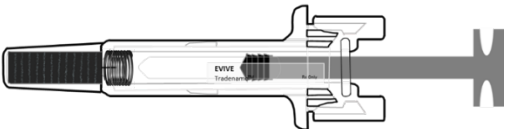
Benodigdheden om de injectie te geven:

- Eén Ryzneuta voorgevulde spuit
- Alcoholdoekje
- Watje of gaasdoekje
- Pleister
- Naaldencontainer - zie 'Ryzneuta weggooien' aan het einde van deze instructies.

Ryzneuta klaarmaken voor injectie

1	Neem de doos met Ryzneuta uit de koelkast. Neem de blisterverpakking met de spuit uit de doos en plaats ze op een schoon, plat werkoppervlak. Laat de spuit ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat u de injectie plaatst. × Warm de spuit niet op met een warmtebron en laat de spuit niet in direct zonlicht liggen.
2	Verzamel alle benodigdheden en plaats ze op een schoon, goed verlicht werkoppervlak: • Ryzneuta • Alcoholdoekje • Watje of gaasdoekje • Pleister • Naaldencontainer of gelijkwaardige containers overeenkomstig de lokale voorschriften



3	Open de blisterverpakking van de spuit. Pak het doorzichtige naaldveiligheidsmechanisme vast om de voorgevulde spuit zoals afgebeeld uit de verpakking te halen. Om veiligheidsredenen: × Pak de zuiger niet vast × Pak de grijze beschermdop niet vast × Niet schudden × Verwijder de dop pas van de spuit als u klaar bent om te injecteren.	
4	Controleer het geneesmiddel en de voorgevulde spuit. Controleer dat het geneesmiddel in de voorgevulde spuit helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat. × Gebruik de voorgevulde spuit niet als: • het geneesmiddel troebel of verkleurd is, of deeltjes bevat. Of een onderdeel gebarsten of gebroken lijkt. • de spuit gevallen is. • de grijze beschermdop ontbreekt of niet goed bevestigd is. • de houdbaarheidsdatum op het etiket verstreken is. Gebruik in alle bovenstaande gevallen een nieuwe voorgevulde spuit.	

De injectieplaats voorbereiden

5

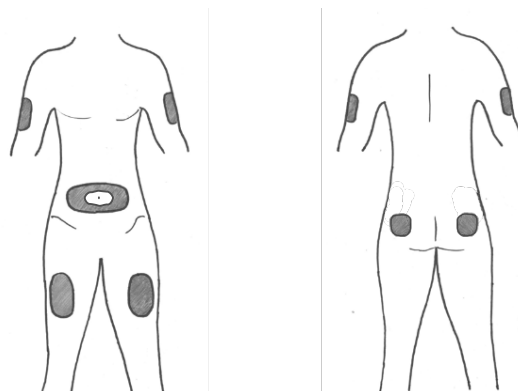
Kies een injectieplaats zoals afgebeeld in het diagram rechts (de grijze zones).

Aanbevolen injectieplaatsen:

- Dij.
- Buik, met uitzondering van een gebied van 5 cm rond de navel.
- Bovenste buitenste bijkwadrant (alleen als iemand anders u de injectie geeft).
- Buitenkant van de bovenarm (alleen als iemand anders u de injectie geeft).

Als u dezelfde injectieplaats wilt gebruiken (zoals de dij of arm), zorg er dan voor dat het niet dezelfde injectieplaats is die u voor een vorige injectie hebt gebruikt.

- × Injecteer niet in gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.
- × Injecteer niet in gebieden met littekens of striae.

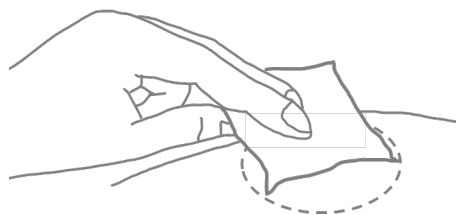


6

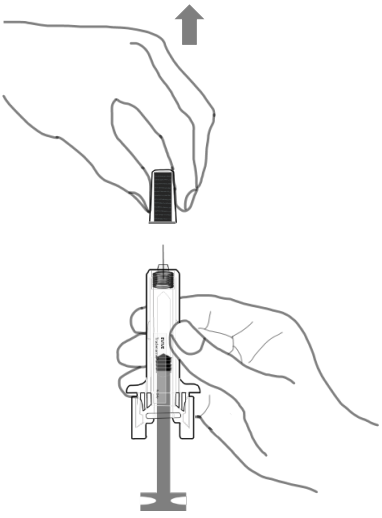
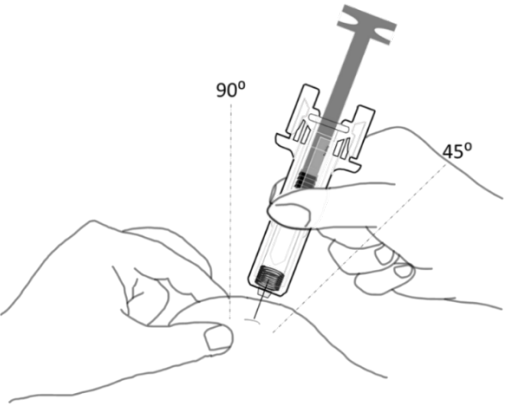
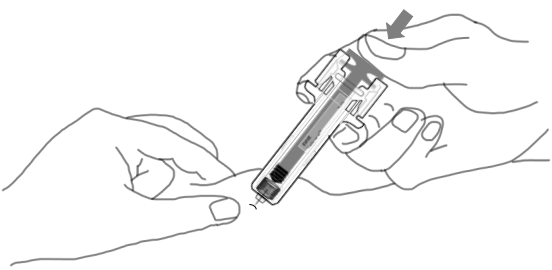
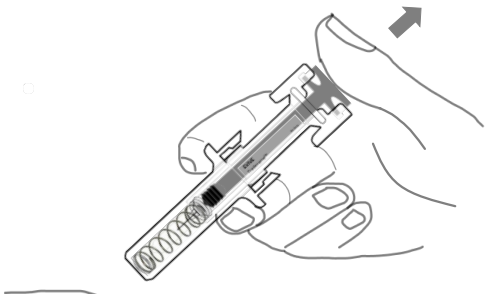
Was uw handen zeer goed met zeep en water.

Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen.

- × Niet op de gereinigde huid blazen of erover waaieren.
- × Raak deze plaats niet meer aan voordat de injectie is gegeven.



Ryzneuta injecteren

7	Houd de voorgevulde spuit vast bij het veiligheidsmechanisme van de spuit. Trek voorzichtig de grijze beschermdop recht van de naald en weg van uw lichaam. Houd uw handen te allen tijde uit de buurt van de naald. × De grijze beschermdop niet verdraaien of buigen. × De voorgevulde spuit niet bij de zuiger vasthouden. × Plaats de grijze beschermdop niet terug op de voorgevulde spuit. × Gooi de grijze beschermdop weg met het gewone huisafval of in de naaldencontainer.	
8	Knijp in de huid van de injectieplaats om een stevig oppervlak te creëren. • Blijf vastknijpen. Steek de naald in de huid in een hoek van 45 tot 90 graden. Belangrijk: blijf de huid vastknijpen tijdens het injecteren om intramusculaire injectie te voorkomen en raak de injectieplaats niet aan.	
9	Duw de blauwe zuiger traag en langzaam in tot deze de bodem bereikt. • Het is belangrijk dat de zuiger volledig wordt ingedrukt om de volledige dosis te injecteren.	
10	Blijf drukken ook nadat de volledige dosis is ingespoten om het veiligheidsmechanisme te activeren. Laat de duim langzaam los van de zuiger tot het veiligheidsmechanisme volledig is geactiveerd. • De naald trekt zich automatisch terug uit de huid en in de cilinder. • Het mechanisme wordt op zijn plaats vergrendeld en beschermt de naald.	

	× Druk niet op de zuiger om de naald bloot te leggen.	
11	Controleer de cilinder van de spuit wanneer de naald is verwijderd. - Als het lijkt alsof er nog geneesmiddel in de cilinder zit, betekent dit dat de volledige dosis niet werd toegediend. Controleer de injectieplaats. - Als er bloed is, druk dan een watje of gaasdoekje op de injectieplaats. - Breng zo nodig een pleister aan. × Wrijf niet over de injectieplaats. Gebruik elke spuit voor slechts één injectie. Ondervindt u problemen? Vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp en advies.	
Ryzneuta weggooien		
12	Plaats de gebruikte voorgevulde spuit onmiddellijk na gebruik in een naaldencontainer. Houdt gebruikte spuiten buiten het zicht en bereik van kinderen. × Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.	
13	Gooi de gebruikte spuit weg volgens de plaatselijke voorschriften. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.	