

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ryzneuta 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg efbemalenograstim alfa\* i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Konsentrasjonen er 20 mg/ml.

\*Rekombinant human granulocyt kolonistimulerende faktor Fc fusjonsprotein avledet fra cellekultur fra pattedyr.

Potensen til dette legemidlet bør ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner av samme terapeutiske klasse. For mer informasjon, se pkt. 5.1.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Ryzneuta er indisert for reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomst av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoxisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myeloid leukemi og myelodysplastiske syndromer).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ryzneuta skal initieres og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi.

### Dosering

Én 20 mg dose (én ferdigfylt sprøyte) av Ryzneuta anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt minst 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi.

### Spesielle populasjoner

### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt.

### Pediatriisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ryzneuta hos barn har ennå ikke blitt fastslått, og det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Ryzneuta er til subkutan bruk. Den leveres i en ferdigfylt sprøyte for manuell administrering.

Injeksjonene skal gis i låret, magen, baken eller overarmen.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

### Malign cellevekst

Granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF) kan fremme veksten av myeloide celler *in vitro*, og lignende virkninger kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av efbemalenograstim alfa er ikke undersøkt hos pasienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukemi og hos pasienter med akutt myeloid leukemi (AML). Legemidlet skal derfor ikke brukes hos disse pasientene.

Sikkerhet og effekt av efbemalenograstim alfa er ikke undersøkt hos pasienter som mottar høydose kjemoterapi. Dette legemidlet skal ikke benyttes til å øke dosen av cytotoksisk kjemoterapi utover fastslått doseringsregime.

### Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert om pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko (se pkt. 4.8).

Lungesyntomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og svekkelse av lungefunksjon sammen med økt nøytrofiltall kan være tidlige tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS). I slike tilfeller bør efbemalenograstim alfa seponeres etter legens vurdering og passende behandling gis (se pkt. 4.8).

### Glomerulonefritt

Det har vært rapportert om glomerulonefritt hos pasienter som har fått G-CSF (f.eks. filgrastim og pegfilgrastim). Generelt opphørte glomerulonefritthendelsene etter dosereduksjon eller seponering av G-CSF. Overvåkning av urinanalyse anbefales.

### Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert om kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF, som kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må overvåkes nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensivbehandling (se pkt. 4.8).

### Splenomegali og miltruftur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali har vært rapportert etter administrasjon av efbemalenograstim alfa. Tilfeller av miltruftur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrasjon av G-CSF (se pkt. 4.8). Miltstørrelsen må derfor overvåkes nøye (f.eks. ved klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruftur-diagnose bør vurderes hos pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen.

### Trombocytopeni og anemi

Behandling med efbemalenograstim alfa alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi fordi full dose myelosuppressiv kjemoterapi opprettholdes i henhold til foreskrevet skjema. Regelmessig overvåking av blodplatetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvise særlig varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapimidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

### Sigdcelleanemi

Sigdcellekrise har vært forbundet med bruk av G-CSF hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcellesykdom (se pkt. 4.8). Leger skal derfor utvise forsiktighet når efbemalenograstim alfa forskrives til pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcellesykdom. De skal overvåke relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være oppmerksom på en mulig sammenheng mellom dette legemidlet og forstørrelse av milten og vaso-okklusjon.

### Leukocytose

Leukocytall (WBC) på  $100 \times 10^9/l$  eller mer har vært observert hos pasienter som får G-CSF. Det har ikke vært rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. En slik økning i leukocytter er forbigående, blir vanligvis observert 24 til 48 timer etter administrasjon og stemmer overens med de farmakodynamiske effektene av dette legemidlet. I tråd med de kliniske effektene og risiko for leukocytose bør leukocytallet måles regelmessig under behandlingen. Dersom leukocytallet overstiger  $50 \times 10^9/l$  etter det forventet laveste punktet (nadir), skal dette legemidlet seponeres umiddelbart.

### Overfølsomhet

Det er rapportert om overfølsomhet, inkludert alvorlige allergiske reaksjoner, som har inntruffet ved innledende behandling eller påfølgende behandling hos pasienter behandlet med G-CSF. Efbemalenograstim alfa skal seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Ikke administrer efbemalenograstim alfa til pasienter med kjent overfølsomhet for efbemalenograstim alfa. Det skal utvises forsiktighet ved bruk av efbemalenograstim alfa hos pasienter som tidligere har hatt alvorlige allergiske reaksjoner på andre G-CSF-legemidler, da risikoen for kryssreaktivitet ikke kan utelukkes. Under slike omstendigheter skal efbemalenograstim alfa administreres etter legens skjønn med passende vurdering av risiko og fordeler. Ved alvorlige allergiske reaksjoner må det gis egnet behandling, med tett oppfølging av pasienten over flere dager.

### Stevens-Johnson-syndrom

Stevens-Johnson-syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelig, har i sjeldne tilfeller blitt rapportert ved behandling med G-CSF. Hvis pasienten har utviklet SJS etter bruk av efbemalenograstim alfa, må behandling med efbemalenograstim alfa ikke på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

### Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner, er det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten for danning av antistoffer mot efbemalenograstim alfa er generelt lav. Binding av antistoffer forekommer som forventet ved alle biologiske midler, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

### Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF (se også pkt. 4.8).

### Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi hos bryst- og lungekreftpasienter

Myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) har blitt observert etter bruk av enkelte G-CSF (f.eks. pegfilgrastim) i forbindelse med kjemoterapi og/eller strålebehandling hos pasienter med bryst- og lungekreft (se pkt. 4.8). Bryst- og lungekreftpasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

### Andre advarsler

Sikkerhet og effekt av Ryzneuta ved mobilisering av blodstamceller hos pasienter eller friske donorer er ikke tilstrekkelig evaluert.

Økt hematopoetisk aktivitet i beinmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært forbundet med forbigående positive røntgenfunn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen når man tolker røntgenbilder av skjelettet.

### Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver ferdigfylte sprøyte. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose), og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 20 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

### Gummi-lateks

Nålehetten på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (lateks), som kan fremkalle allergiske reaksjoner.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

På grunn av den potensielle sensitiviteten som myeloide celler med rask celledeling har overfor cytotoxisk kjemoterapi, skal efbemalenograstim alfa gis minst 24 timer etter administrasjon av cytotoxisk kjemoterapi, og minst 14 dager før neste dose kjemoterapi. Samtidig bruk av Ryzneuta og kjemoterapi (dvs. administrering samme dag) har vist seg å forsterke myelosuppresjon.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er ikke spesifikt undersøkt i kliniske studier.

Muligheten for interaksjon med litium, som også fremmer frigjøring av nøytrofile granulocytter, er ikke spesifikt undersøkt. Det foreligger ingen data som tyder på at en slik interaksjon er farlig.

Sikkerhet og effekt av Ryzneuta er ikke vurdert hos pasienter som får kjemoterapi som er forbundet med forsinket myelosuppresjon, f.eks. nitrosourea.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen data på bruk av efbemalenograstim alfa hos gravide kvinner. Selv om studier på dyr ikke har vist reproduksjonstoksicitet (se pkt. 5.3), er Ryzneuta ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke benytter prevensjon.

##### Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av efbemalenograstim alfa i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Ryzneuta skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

Efbemalenograstim alfa påvirket ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved kumulative ukentlige doser som var omkring 2,2 ganger høyere enn anbefalt human dose (basert på kroppsareal) (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ryzneuta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var skjelettsmerter (svært vanlige  $\geq 1/10$ ). Ryggsmarter, artralgi og smerter i ekstremiteter ble rapportert som vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ). Muskel- og skjelettsmerten var vanligvis mild til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Alvorlig angioødem oppstod ved vedlikeholdsbehandling med efbemalenograstim alfa (mindre vanlige  $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ).

Splenomegali, vanligvis asymptomatisk, er mindre vanlig. Miltruftur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrering av G-CSF (se pkt. 4.4)

Mindre vanlige pulmonale bivirkninger som lungeødem oppstod ved behandling med efbemalenograstim alfa. Andre pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeinfiltrater og lungefibrose, er blitt rapportert etter administrering av G-CSF. Tilfeller av respirasjonssvikt eller ARDS er rapportert etter administrering av G-CSF, som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av sigdcellekrise har vært forbundet med bruk av G-CSF hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcellesykdom (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi etter administrasjon av G-CSF; se pkt. 4.4 og avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

### Bivirkningstabell

Sikkerheten ved bruk av efbemalenograstim alfa har blitt evaluert basert på resultatene fra kliniske studier. Bivirkningene er delt inn i grupper i henhold til MedDRA-organklasser (SOC) og i frekvensgrupper i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1. Bivirkningstabell**

MedDRA-organklassesystem	Bivirkninger		
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Herpesinfeksjon <sup>2</sup>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni, nøyтроpeni, trombocytopeni, anemi, splenomegali
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hyperglykemi, nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer		Hodepine <sup>1</sup>	Svimmelhet, smaksforstyrrelser <sup>2</sup> , muskelpastisitet, perifer nevropati <sup>2</sup> , somnolens
Øyesykdommer			Økt lakrimasjon
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo <sup>1</sup>	
Hjertesykdommer			Takykardi, palpitasjoner
Karsykdommer			Vaskulitt, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Lungeødem, neseblødning, orofaryngeal smerte, hoste, dyspné, nesetørighet
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme <sup>1</sup> , diaré <sup>1</sup> , oppkast <sup>1</sup>	Stomatitt, munntørighet, dyspepsi, magesmerter, dysfagi
Hud- og underhudssykdommer			Alopeci, urtikaria <sup>1</sup> , allergisk dermatitt, utslett, dermatitt, erytem, toksisk dermatitt, makulopapulært utslett, pruritus, eksem, tørr hud, hudsykdom, angioødem, kaldsvette, nattesvette, onykalgi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Skjelettsmerter	Ryggsmerter, artralgi, smerter i ekstremiteter	Myalgi, osteoartropati, muskel- og skjelettsmerter, nakkesmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni <sup>1</sup> , fatigue <sup>1</sup> , pyreksi <sup>1</sup>	Reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>2</sup> , perifer hevelse, frysninger, tørste
Undersøkelser		Forhøyet antall hvite blodlegemer <sup>1</sup> , Forhøyede nivåer av ALAT <sup>1</sup> , Forhøyede nivåer av ASAT <sup>1</sup>	Økt nøytrofittall, økt blodkreatin, Økt gamma-GT Vektøkning
<p>Frekvenskategorien er anslått ut fra en statistisk beregning basert på 488 pasienter som fikk Ryzneuta i fire kliniske studier.</p> <p><sup>1</sup> Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.</p> <p><sup>2</sup> Omfatter flere bivirkningstermer.</p>			

**Beskrivelse av utvalgte bivirkninger**

Kvalme, oppkast, diaré, asteni, fatigue, pyreksi, vertigo og hodepine ble ofte observert hos pasienter som fikk kjemoterapi.



Det er rapportert om ett tilfelle av alvorlig urtikaria etter behandling med efbemalenograstim alfa.

Forhøyet antall hvite blodlegemer ble ofte rapportert etter behandling med efbemalenograstim alfa. Leukocytose (hvite blodlegemer  $> 100 \times 10^9/l$ ) er rapportert etter administrering av G-CSF, (se pkt. 4.4).

Forhøyede nivåer av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) er ofte observert hos pasienter som fikk efbemalenograstim alfa etter cytotoxisk kjemoterapi. Disse forhøyningene er forbigående, og verdiene går tilbake til baseline.

Visse bivirkninger har ennå ikke blitt observert i kliniske studier av efbemalenograstim alfa, men er generelt akseptert å kunne tilskrives G-CSF og derivater:

Det har blitt observert en økt risiko for MDS/AML etter behandling med enkelte G-CSF-legemidler kombinert med kjemoterapi og/eller strålebehandling i en epidemiologisk studie av bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert etter administrering av G-CSF (se pkt. 4.4).

Det er rapportert om tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF, som kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Kapillærlekkasjesyndrom har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Aortitt kan oppstå etter administrering av G-CSF (se pkt. 4.4).

Stevens-Johnson-syndrom (SJS), Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) kan oppstå etter administrering av G-CSF (se pkt. 4.4).

Glomerulonefritt kan oppstå etter administrering av G-CSF (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.\\*](#)

## **4.9 Overdosering**

Én enkelt person som fikk 40 mg efbemalenograstim alfa i løpet av en kjemoterapisyklus (20 mg injeksjoner på påfølgende dager) rapporterte bivirkninger som lignet dem hos personer som fikk lavere doser av efbemalenograstim alfa.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler; ATC-kode: L03AA18

#### Virkningsmekanisme

Human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frigjøringen av nøytrofile granulocytter fra benmargen.

## Farmakodynamiske effekter

Efbemalenograstim alfa er et rekombinant fusjonsprotein som består av G-CSF, en linker med 16 aminosyrer og Fc-delen av humant IgG2. I oppløsning danner efbemalenograstim alfa kovalent bundne dimere (disulfidbindinger mellom Fc-enheter) og har en immunoglobulin-lignende struktur. Efbemalenograstim alfa er en form av G-CSF som gir en forlenget frisetting på grunn av nedsatt clearance via nyrene. Efbemalenograstim alfa og andre G-CSF-legemidler er vist å ha identiske virkningsmekanismer, og gir en markert økning av nøytrofile granulocytter i perifert blod innen 24 timer, med små økninger i monocytter og/eller lymfocytter.

Nøytrofile granulocytter produsert som respons på G-CSF viser normal eller økt funksjon ved tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. I likhet med andre hematopoetiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler, inkludert maligne celler, *in vitro*, og lignende effekter kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

## Klinisk effekt og sikkerhet

I en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind studie hos pasienter med brystkreft, ble efbemalenograstim alfas effekt på varigheten av febril nøytropeni evaluert etter administrasjon av et kjemoterapiregime forbundet med en hyppighet av febril nøytropeni på 30–40 % (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> og doksorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke i 4 sykluser). 122 pasienter ble randomisert 2:1 til å motta enten én enkelt dose av 20 mg efbemalenograstim alfa eller placebo ca. 24 timer (dag 2) etter kjemoterapi i syklus 1; alle forsøkspersonene fikk efbemalenograstim alfa i syklus 2–4. Det primære endepunktet for gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i syklus 1 var lavere for pasienter randomisert til å få efbemalenograstim alfa sammenlignet med placebo (1,3 dager versus 3,9 dager,  $p < 0,001$ ), og det samme var forekomsten av febril nøytropeni (5 % versus 26 %,  $p < 0,001$ ). I samsvar med reduksjonen i febril nøytropeni, var forekomsten av intravenøs infeksjonsbehandling i syklus 1 også lavere i efbemalenograstim alfa-gruppen sammenlignet med placebo (4 % versus 18 %).

To ytterligere randomiserte, aktiv-kontrollerte studier sammenlignet efbemalenograstim alfa, gitt som en dose på 20 mg én gang per syklus, med enten én gang per syklus av pegfilgrastim (n=393) eller daglig filgrastim (n=239) for å redusere varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos pasienter med brystkreft som får myelosuppressiv kjemoterapi. I pegfilgrastim-sammenligningen fikk pasienter med metastaserende eller ikke-metastaserende brystkreft et regime bestående av docetaxel og cyklofosamid. I denne studien var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i syklus 1 for både efbemalenograstim alfa- og pegfilgrastim-gruppene 0,2 dager (forskjell 0,0 dager, 95 % KI- 0,1, 0,1). Over hele studien var frekvensen av febril nøytropeni 3,0 % av pasientene behandlet med efbemalenograstim alfa sammenlignet med 0,5 % av pasientene behandlet med pegfilgrastim (forskjell 2,5 %, 95 % KI -7,3 %, 12,4 %). I sammenligningen med filgrastim (en median på 8 daglige doser) fikk pasienter med ikke-metastaserende brystkreft et regime bestående av epirubicin og cyklofosamid. I denne studien var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i syklus 1 for efbemalenograstim alfa-gruppen 0,3 dager og i filgrastim-gruppen 0,2 dager (median forskjell 0,0 dager, 95 % KI- 0,0, 0,0). Gjennom hele studien var frekvensen av febril nøytropeni 0,8 % av pasientene behandlet med efbemalenograstim alfa sammenlignet med 1,7 % av pasientene behandlet med filgrastim (forskjell -0,8 %, 95 % KI -4 %, 2 %).

## Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ryzneuta i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av kjemoterapi-indusert nøytropeni (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter subkutan injeksjon av efbemalenograstim alfa inntreffer maksimal serumkonsentrasjon av efbemalenograstim alfa etter 36 timer [min-maks: 6–96 timer] etter dosering og serumkonsentrasjonene av efbemalenograstim alfa opprettholdes gjennom perioden med nøytropeni etter myelosuppressiv kjemoterapi.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet varierer fra 395 til 5679 ml/kg.

### Biotransformasjon

Efbemalenograstim alfa forventes å nedbrytes til små peptider via kataboliske prosesser.

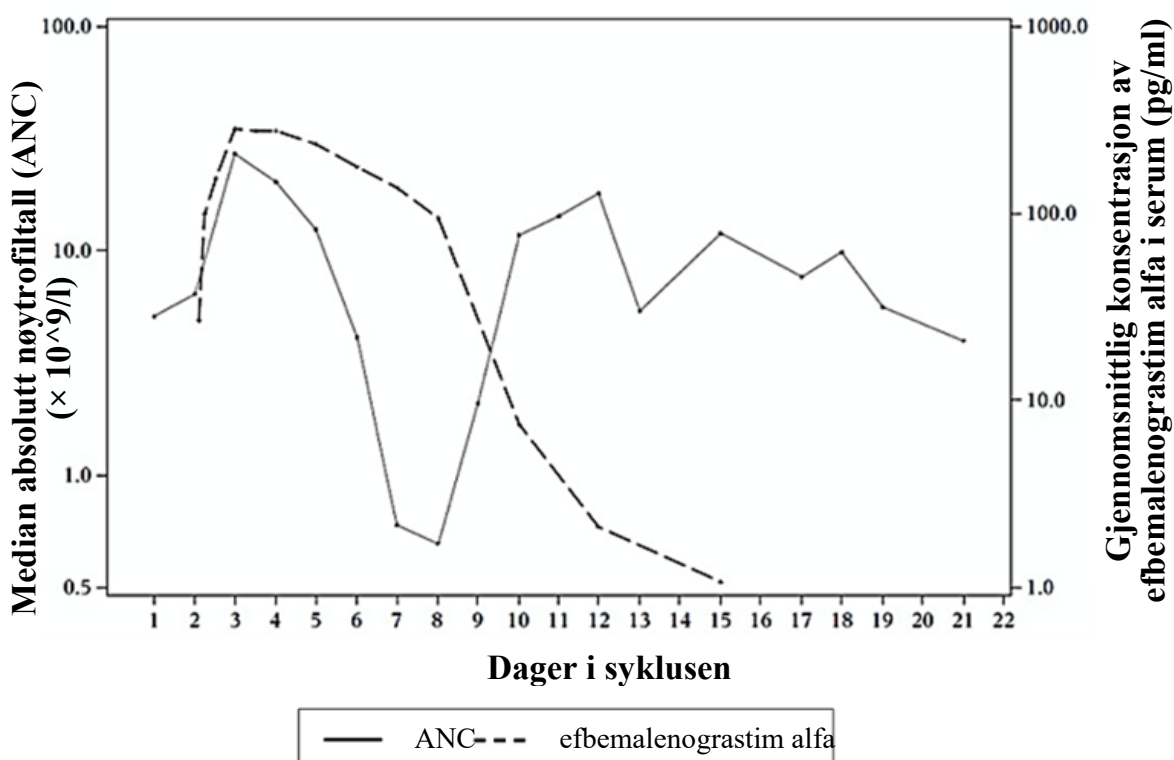
### Eliminasjon

Efbemalenograstim alfa ser ut til hovedsakelig å elimineres via nøytrofilmediert clearance. Denne blir mettet ved høyere doser. Serumkonsentrasjonen av efbemalenograstim alfa synker raskt når man får en stigning i antall nøytrofile granulocytter, noe som stemmer overens med en selvregulerende clearancemekanisme (se Figur 1). Halveringstiden varierte fra 19 til 84 timer etter subkutan injeksjon.

### Linearitet/ikke-linearitet

Efbemalenograstim alfa viste ikke-linearitet og tidsavhengig farmakokinetikk i doseområdet 30 til 360 mikrog/kg.

**Figur 1. Profil for median konsentrasjon av efbemalenograstim alfa i serum og absolutt nøytrofittall (ANC) hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter én enkelt 320 mikrog/kg injeksjon**



På grunn av den nøytrofilmedierte clearancemekanismen er det ikke forventet at farmakokinetikken for efbemalenograstim alfa påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. (se pkt. 4.2).

#### Eldre

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for efbemalenograstim alfa hos eldre personer (> 65 år) ligner den hos voksne.

#### Pediatrik populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data på farmakokinetikken for efbemalenograstim alfa hos barn.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering avslørte forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocyttall, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær hematopoese og forstørret milt.

Det ble ikke observert bivirkninger hos avkom av drektige rotter eller kaniner som fikk efbemalenograstim alfa subkutant i kumulative doser på henholdsvis ca. 2,6 og 0,7 ganger den anbefalte humane dosen. Lignende studier av andre G-CSF-legemidler hos kaniner har vist embryotoksisitet / føtal toksisitet (tap av foster) ved kumulative doser på omkring 4 ganger anbefalt human dose, noe som ikke ble sett da drektige kaniner ble eksponert for anbefalt human dose. Studier på rotter har vist at reproduksjonsevne, fertilitet, østrussyklus, dager mellom parring og coitus og intrauterin overlevelse ikke ble påvirket av subkutant administrert efbemalenograstim alfa. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Natriumacetattrihydrat  
Iseddik  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 20  
Edetinsyre (EDTA)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Ryzneuta kan utsettes for romtemperatur (høyst 30 °C) i maksimalt én enkelt periode på opptil 48 timer. Ryzneuta som har blitt oppbevart i romtemperatur i mer enn 48 timer skal kastes.

Skal ikke fryses. Tilfeldig eksponering for frysetemperaturer for én enkelt periode på mindre enn 24 timer påvirker ikke stabiliteten til Ryzneuta negativt.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med gummipropp, nål av rustfritt stål og nålehetten.

Nålehetten på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (lateks) (se pkt. 4.4).

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver eske inneholder én ferdigfylt sprøyte.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Før bruk må Ryzneuta oppløsning kontrolleres med tanke på synlige partikler. Kun klar og fargeløs oppløsning skal injiseres.

Skal ikke ristes. Kraftig risting kan føre til at efbemalenograstim alfa aggregerer og dermed blir biologisk inaktivt.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i romtemperatur i 30 minutter før injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/24/1793/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2024

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### ETIKETT PÅ ESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ryzneuta 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
efbemalenograstim alfa

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg efbemalenograstim alfa i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetattrihydrat, iseddik, sorbitol (E420), polysorbat 20, edetinsyre (EDTA), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk  
Kun til subkutan bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.  
Skal ikke fryses eller ristes.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/24/1793/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER (BRETT) MED FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ryzneuta 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
efbemalenograstim alfa

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Evive Biotechnology Ireland LTD

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ryzneuta 20 mg injeksjon  
efbemalenograstim alfa  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Subkutan bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Ryzneuta 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning** efbemalenograstim alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se slutten av pkt. 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ryzneuta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ryzneuta
3. Hvordan du bruker Ryzneuta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ryzneuta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ryzneuta er og hva det brukes mot**

##### **Hva Ryzneuta er og hva det brukes mot**

Ryzneuta inneholder virkestoffet efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa er et protein som produseres i celler i et laboratorium. Det tilhører en gruppe proteiner kalt «cytokiner» og ligner veldig på naturlige proteiner (granulocyt-kolonistimulerende faktor) som produseres av kroppen selv, og som er involvert i produksjonen av hvite blodlegemer i benmargen. Hvite blodlegemer hjelper kroppen din med å bekjempe infeksjoner, men kjemoterapi kan føre til en reduksjon i antallet hvite blodlegemer i kroppen. Dersom antallet hvite blodceller blir for lavt, vil ikke kroppen være i stand til å bekjempe bakterier, og det kan øke risikoen for infeksjoner.

Ryzneuta brukes hos voksne pasienter som får kreftlegemidler kjent som «kjemoterapi». Ryzneuta brukes til å:

- redusere varigheten av «nøytropeni» (lavt antall hvite blodlegemer)
- redusere risikoen for «febril nøytropeni» (lavt antall hvite blodlegemer med feber).

Nøytropeni og febril nøytropeni kan oppstå ved bruk av legemidler som ødelegger raskt voksende celler, for eksempel kjemoterapi.

##### **Hvordan Ryzneuta fungerer**

Ryzneuta virker ved å hjelpe benmargen til å produsere flere hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ryzneuta**

##### **Bruk ikke Ryzneuta:**

- dersom du er allergisk overfor efbemalenograstim alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).



Ikke bruk Ryzneuta hvis dette gjelder deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis Ryzneuta hvis du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ryzneuta dersom:

- du nylig har hatt en alvorlig lungeinfeksjon, væske i lungene, betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) eller et unormalt resultat ved røntgen av brystet (lungeinfiltrasjon).
- du vet at du har endringer i antall blodlegemer (f.eks. økning i antall hvite blodlegemer eller anemi) eller redusert antall blodplater, noe som reduserer blodets evne til å levre seg – legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- du har sigdcelleanemi – legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- du er allergisk mot lateks. Nåleheten på sprøyten kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller hvis du er usikker), skal du snakke med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ryzneuta.

Under behandling med Ryzneuta skal du se etter følgende tegn og symptomer:

- blodtrykksfall, svakhetsfølelse og ørhet, pustevansker, hevelse i ansiktet, rødhet og rødming, hudutslett og kløende hudområder – dette kan være tegn på en allergisk reaksjon
- hoste, feber og problemer med å puste – dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS)
- hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet – dette kan være symptomer på en tilstand som kalles «kapillært lekkasjesyndrom» (en tilstand der væske lekker ut i kroppen fra de små blodkarene).
- smerter i øvre del av magen på venstre side eller smerter ytterst i skulderen – dette kan være et tegn på et problem med milten (splenomegali, miltruftur).
- feber, magesmerter, sykdomsfølelse, rygg smerter – dette kan være tegn på betennelse i hovedpulsåren.

Gi beskjed til legen øyeblikkelig hvis du opplever noen av tegnene ovenfor. Det kan være at du trenger øyeblikkelig medisinsk behandling.

### Blod- og urinprøver

Legen vil regelmessig ta blod- og urinprøver av deg fordi legemidler som Ryzneuta kan skade de små filterne (glomeruli) inne i nyrene.

### Risiko for blodkreft

Hvis du får blodkreft som CML, AML eller MDS eller sannsynligvis vil utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Ryzneuta, med mindre legen gir deg beskjed om det.

### Manglende eller dårligere respons på legemidlet

Hvis du opplever manglende respons eller at du får dårligere respons på behandlingen med legemidlet, vil legen undersøke årsakene til dette. Det kan bety at du har utviklet antistoffer som hindrer legemidlet i å virke slik det skal.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet bør ikke gis til barn og ungdom under 18 år da det ikke er kjent om legemidlet er trygt og effektivt i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Ryzneuta**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du gis dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Ryzneuta er ikke anbefalt under graviditet. Det kan være en risiko for det ufødte barnet. Hvis du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, skal du snakke med lege før du gis dette legemidlet.

### Prevensjon hos kvinner

Kvinner som kan bli gravide, bør bruke et effektivt prevensjonsmiddel mens de bruker Ryzneuta.

### Amming

Det er ukjent om Ryzneuta blir skilt ut i morsmelk. Informer legen din dersom du ammer eller planlegger å gjøre det. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av Ryzneuta for moren, vil legen hjelpe deg å ta en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Ryzneuta skal avsluttes/avstås fra.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ryzneuta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke verktøy eller maskiner.

### **Ryzneuta inneholder sorbitol (E420), natrium og lateks**

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver 20 mg dose.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 20 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

Nålehetten på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (lateks), som kan fremkalle allergiske reaksjoner.

## **3. Hvordan du bruker Ryzneuta**

### **Hvordan gis Ryzneuta**

Ryzneuta gis av helsepersonell med opplæring. Du skal alltid gis Ryzneuta nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dette legemidlet gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

### **Hvor mye og hvor ofte Ryzneuta gis**

Den anbefalte dosen er én 20 mg injeksjon, som gis ved slutten av hver kjemoterapisyklus – minst 24 timer etter den siste dosen med kjemoterapi i den syklusen.

### **Dersom du gis for mye av Ryzneuta**

Du kan få lignende bivirkninger som ved anbefalt dose. Fortell lege, apotek eller sykepleier om du har blitt gitt for mye Ryzneuta.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Informer legen din dersom du opplever disse symptomene.

### **Mest alvorlige bivirkninger**

Informér lege eller sykepleier umiddelbart og få medisinsk hjelp umiddelbart hvis du utvikler noen av følgende symptomer.

- Reaksjoner som alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi og angioødem (utslett, svakhetsfølelse, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet).
- Smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen kan være symptomer på forstørret milt og miltruptyr, hvorav sistnevnte kan være dødelig.

- Hoste, pustevansker eller smertefull pust, angst og rastløshet kan være tegn på lungetilstander, som lungeødem, interstitiell lungebetennelse, lungeinfiltrater, lungefibrose, respirasjonssvikt og akutt lungesviktsyndrom (ARDS).
- Hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å

puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet. Disse symptomene utvikler seg vanligvis raskt. Dette kan være symptomer på en tilstand kalt «kapillærlekkasjesyndrom», som fører til at blod lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.

### **Andre bivirkninger**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- skjelettsmerter

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- smerter i rygg, ledd, armer eller bein
- uvelhet (kvalme)
- oppkast
- diaré
- tretthetsfølelse
- svakhetsfølelse eller generell utilpasshet
- feber
- svimmelhet (vertigo)
- hodepine
- endringer i blodprøver:  
høyt nivå av hvite blodlegemer  
høyt nivå av alaninaminotransferase (ALAT)  
høyt nivå av aspartataminotransferase (ASAT)

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- herpesinfeksjon
- nedsatt matlyst
- svimmelhet
- smaksforstyrrelse
- muskelspasm
- følelse av nummenhet, prikking, brenning (perifer nevropati)
- døsighet
- rennende øyne
- rask hjerterytme
- hetetokter
- vaskulitt (betennelse i blodårene i huden)
- tørr nese, neseblødning
- smerter i munn eller svelg
- hoste
- pustevansker
- betennelse i slimhinnen i munnen (stomatitt)
- munntørhet
- fordøyelsesproblemer (f.eks. halsbrann)
- magesmerter
- problemer med å svelge
- hårtap (alopesi)
- hudreaksjoner som utslett, kløe, elveblest, røde flekker, blemmer, papler, eksem, tørr hud
- kaldsvette
- nattesvette
- neglesmerter
- muskelsmerter

- nakkesmerter
- reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert rødhet på injeksjonsstedet, smerte, kløe
- væskeretensjon som forårsaker hevelse i legger eller hender (perifer hevelse)
- frysninger
- tørste
- vektøkning
- endringer i blodprøver:
  - høyt nivå av nøytrofile granulocytter (en type hvite blodlegemer)
  - lavt nivå av nøytrofile granulocytter
  - lavt nivå av hvite blodlegemer
  - lavt nivå av hemoglobin (anemi)
  - lavt nivå av blodplater
  - høyt blodsukkernivå
  - høyt nivå av kreatinin (mål på nyrefunksjon)
  - høyt nivå av gamma-glutamyltransferase (leverenzym)

#### **Bivirkninger som har blitt observert med lignende legemidler, men ennå ikke med Ryzneuta**

- blodsykdommer (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akutt myeloid leukemi [AML])
- sigdcellekrise hos pasienter med sigdcelleanemi
- betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blodet fra hjertet til kroppen)
- Stevens-Johnson-syndrom, kan vises på kroppen som røde, målskivelignende eller runde flekker, ofte med blemmer i midten, hudavskalling og sår i munn, hals, nese og øyne samt på kjønnsorganer. Slike alvorlige hudutslett innledes ofte med feber og influensalignende symptomer.
- Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose), kan vises som plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber. Men andre faktorer kan spille en rolle her.
- skade på de små filtrene inne i nyrene.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale rapporteringssystemet](#) som beskrevet i [Appendix V.\\*](#) Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ryzneuta**

Lege, apotek eller sykepleier er ansvarlig for å oppbevare dette legemidlet og kassere ubrukt legemiddel på riktig måte. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på sprøyteetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Du kan ta Ryzneuta ut av kjøleskapet og oppbevare det ved romtemperatur (ikke over 30 °C) i ikke mer enn 2 dager. Når Ryzneuta er tatt ut av kjøleskapet og har nådd romtemperatur (ikke over 30 °C), må det enten brukes innen 2 dager eller kasseres.

Skal ikke fryses. Ryzneuta kan brukes hvis det utilsiktet eksponeres for frysetemperaturer for én enkelt periode på mindre enn 24 timer.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ryzneuta**

- Virkestoff er efbemalenograstim alfa. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg efbemalenograstim alfa i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetattrihydrat, iseddik, sorbitol (E420), polysorbat 20, edetinsyre (EDTA) og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «Ryzneuta inneholder sorbitol (E420), natrium og lateks».

### **Hvordan Ryzneuta ser ut og innholdet i pakningen**

Ryzneuta er en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) i ferdigfylt glassprøyte (20 mg/1 ml) med påsatt nål i rustfritt stål og nålehette.

Hver eske inneholder 1 ferdigfylt sprøyte.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1–2,  
D-73614 Schorndorf, Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

APOGEPHA Arzneimittel GmbH  
Kyffhäuserstr. 27.  
01309 Dresden, Tyskland  
Tlf: 0351 3363-3  
Faks: 0351 3363-440  
e-post: [info@apogepha.de](mailto:info@apogepha.de)

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

---

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

## **RYZNEUTA – Bruksanvisning**

### **Bruksanvisning Ryzneuta 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning efbemalenograstim alfa Injeksjon til subkutan bruk**

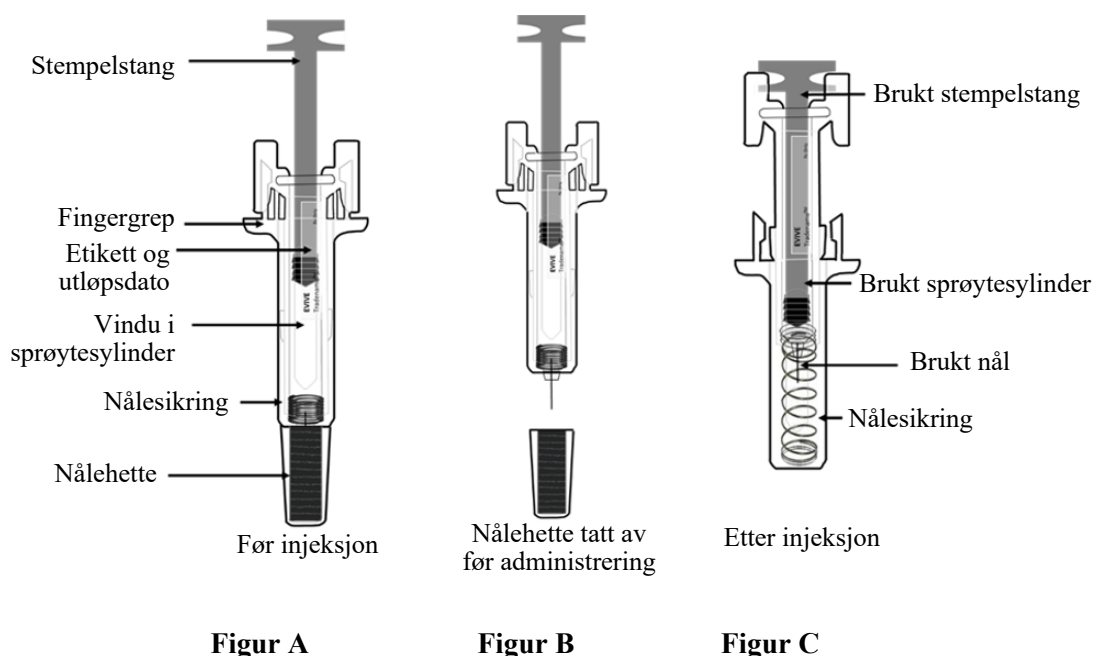
Dette pakningsvedlegget inneholder informasjon om hvordan du injiserer Ryzneuta – les hele bruksanvisningen før du begynner å bruke Ryzneuta.

#### **Delene til den ferdigfylte sprøyten med Ryzneuta**

**Figur A:** Ny sprøyte med nålehetten på

**Figur B:** Ny sprøyte med nålehetten av

**Figur C:** Brukt sprøyte som demonstrerer aktivert nålesikring



#### **Viktig: før du begynner å injisere**

- Ryzneuta er kun til subkutan injeksjon (injiser direkte inn i fettlaget under huden).
- La sprøyten få romtemperatur i ca. 30 minutter før du setter en injeksjon.
- Nålen er dekket av en grå nålehetten som må fjernes før injeksjon (se **Figur B**).
- Nålehetten inneholder tørr naturgummi (lateks). Ikke gi Ryzneuta hvis pasienten er allergisk mot lateks.
- Den ferdigfylte sprøyten har en nålesikring som dekker nålen automatisk når injeksjonen er fullført. Nålesikringen vil bidra til å forhindre stikkskader (se **Figur C**).
- Legg brukte sprøyter i en kanyletett engangsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk. Se «Kaste Ryzneuta» på slutten av bruksanvisningen.

#### **Advarsler:**

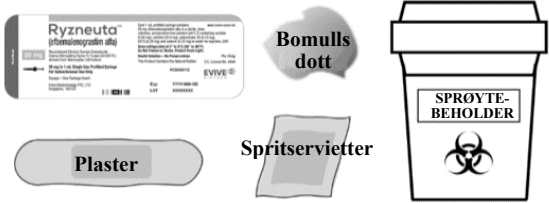
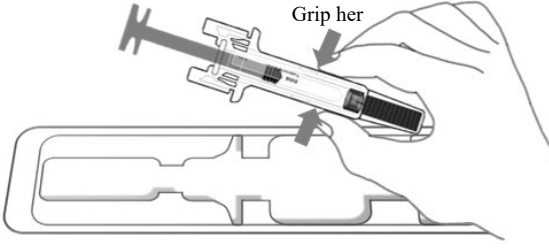
- × Må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på den ferdigfylte sprøyten.
- × Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes.
- × Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten på nytt.
- × Ikke fjern den grå nålehetten fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere.

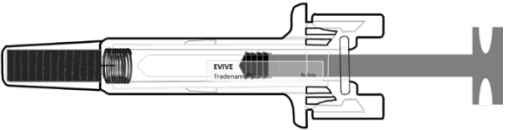
- × Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis esken er åpen eller skadet.
- × Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt mot en hard overflate. Den ferdigfylte sprøyten kan være ødelagt selv om du ikke kan se det. Bruk en ny ferdigfylt sprøyte.
- × Ikke skyv den gjennomsiktige nålesikringen over nålen før du injiserer. Dette vil «aktivere» eller låse den gjennomsiktige nålesikringen. Hvis enheten allerede er låst, bruker du en annen ferdigfylt sprøyte som ikke er aktivert og klar til bruk.

Det du trenger til injeksjonen:

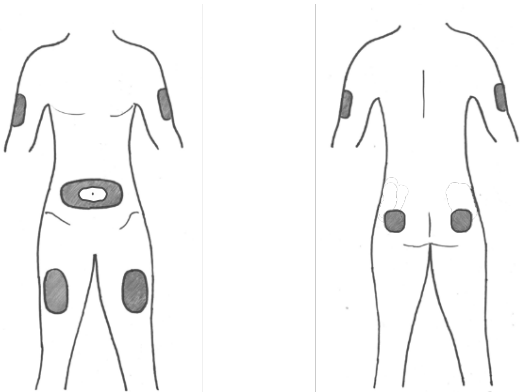
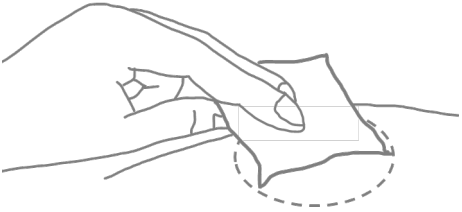
- Én Ryzneuta ferdigfylt sprøyte
- Sprintservietter
- Bomullsdott eller gaskompress
- Plaster
- Sprøytebeholder – se «Kaste Ryzneuta» på slutten av denne bruksanvisningen.

## Klargjøring av Ryzneuta for injeksjon

<p>1.</p>	<p>Ta esken med Ryzneuta ut av kjøleskapet.</p> <p>Ta sprøytebrettet ut av esken og plasser det på et rent og flatt underlag.</p> <p>La sprøyten ligge i romtemperatur i ca. 30 minutter før du setter injeksjonen.</p> <p>× Ikke bruk varmekilder til å varme opp sprøyten eller la sprøyten være eksponert for direkte sollys.</p>	
<p>2.</p>	<p>Finn frem det du trenger til injeksjonen og legg det på et rent underlag med god belysning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzneuta</li> <li>• Sprintservietter</li> <li>• Bomullsdott eller gaskompress</li> <li>• Plaster</li> <li>• Sprøytebeholder eller tilsvarende beholdere som oppfyller lokale krav</li> </ul>	
<p>3.</p>	<p>Åpne sprøytebrettet ved å dra av lokket.</p> <p>Ta tak i den gjennomsiktige nålesikringen for å fjerne den ferdigfylte sprøyten fra brettet som vist.</p> <p>Av hensyn til sikkerheten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Ikke hold rundt stempelstangen</li> <li>× Ikke hold rundt den grå nålehetten</li> <li>× Ikke rist sprøyten</li> </ul>	

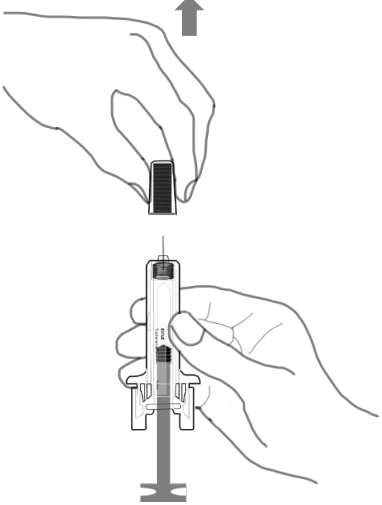
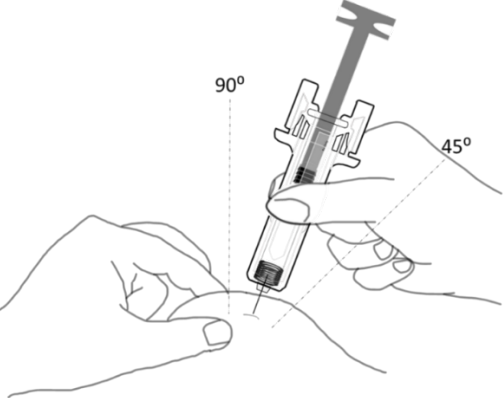
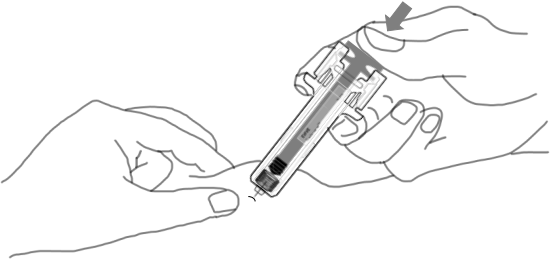
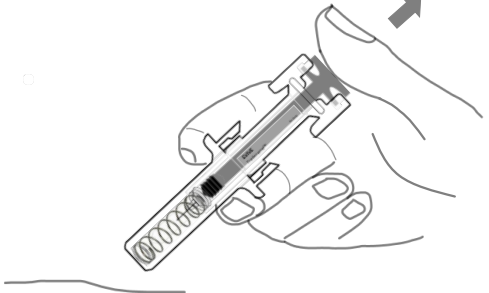
<p>4.</p>	<p>Inspiser legemidlet og den ferdigfylte sprøyten.</p> <p>Kontroller at legemidlet i den ferdigfylte sprøyten er klart, fargeløst og fritt for partikler.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hvis legemidlet er uklart, misfarget eller inneholder partikler. Hvis noen av delene i sprøyten har sprekker eller skader.</li> <li>• hvis den har blitt mistet.</li> <li>• hvis den grå nåleheten mangler eller ikke sitter ordentlig på.</li> <li>• hvis utløpsdatoen på etiketten er passert.</li> </ul> </li> </ul> <p>I alle tilfellene ovenfor, skal du bruke en ny ferdigfylt sprøyte.</p>	
-----------	--	--


### Klargjøring av injeksjonsstedet

<p>5.</p>	<p>Velg et injeksjonssted som vist i diagrammet til høyre (det grå området). Du kan bruke:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lårene.</li> <li>• Mageområdet, bortsett fra et område på 5 cm rundt navlen.</li> <li>• De øvre og ytre delene av baken.</li> <li>• Yttersiden av overarmene.</li> </ul> <p>Hvis du ønsker å bruke det samme injeksjonsområdet (som lår eller arm), må du påse at det ikke er på samme injeksjonssted som du brukte ved en tidligere injeksjon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Ikke injiser i hud som er øm, rød, hard, eller har blåmerker.</li> <li>× Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.</li> </ul>	
<p>6.</p>	<p>Vask hendene grundig med såpe og vann.</p> <p>Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett. La huden tørke helt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Ikke vift eller blås på den rengjorte huden.</li> <li>× Ikke ta på dette området igjen før du skal injisere.</li> </ul>	



## Injiser Ryzneuta

<p><b>7.</b></p>	<p>Hold den ferdigfylte sprøyten i nålesikringen. Trekk forsiktig den grå nålehetten rett av og bort fra kroppen.</p> <p>Hold hendene unna nålen hele tiden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>× Ikke vri eller bøy den grå nålehetten.</li><li>× Ikke hold den ferdigfylte sprøyten i stempelstangen.</li><li>× Ikke sett den grå nålehetten tilbake på den ferdigfylte sprøyten. Kast den grå nålehetten i vanlig søppel eller i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander.</li></ul>	
<p><b>8.</b></p>	<p>Klem sammen huden på injeksjonsstedet slik at du får en fast overflate.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behold taket rundt hudfolden. Stikk nålen inn i huden i en vinkel på 45 til 90 grader.</li></ul> <p>Viktig: Hold huden i klem mens du injiserer, for å unngå intramuskulær injeksjon, og ikke berør injeksjonsstedet.</p>	
<p><b>9.</b></p>	<p>Injiser væsken jevnt og langsomt og skyv den blå stempelstangen helt inn.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Stempelstangen må skyves helt inn for at hele dosen skal bli injisert.</li></ul>	
<p><b>10.</b></p>	<p>Når hele dosen er injisert, fortsetter du å trykke for å aktivere nålesikringen.</p> <p>Slipp tommelen sakte opp fra stempelstangen til nålesikringen er helt aktivert.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nålen vil automatisk trekke seg tilbake fra huden og inn i sylindren.</li><li>• Sikringen låses i posisjon og beskytter nålen.</li></ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>× Ikke prøv å skyve på stempelstangen for å eksponere nålen.</li> </ul>	
<b>11.</b>	<p>Inspiser sprøytesylindren straks nålen er fjernet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis det ser ut som om det fortsatt er legemiddel i sprøytesylindren, betyr dette at en full dose ikke er administrert.</li> </ul> <p>Undersøk injeksjonsstedet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trykk bomullsdotten eller gaskompressen over injeksjonsstedet om nødvendig.</li> <li>• Sett et plaster over injeksjonsstedet hvis det er nødvendig.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Ikke gni stedet.</li> </ul>	
<b>Kassering av Ryzneuta</b>		
<b>12.</b>	<p>Legg den brukte ferdigfylte sprøyten i en sprøytebeholder umiddelbart etter bruk.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.</li> </ul>	
<b>13.</b>	<p>Når sprøytebeholderen er nesten full, skal den avhendes i henhold til lokale retningslinjer eller bestemmelser.</p>	