

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ryzneuta 20 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 20 mg de efbemalenograstim alfa* em 1 mL de solução injetável. A concentração é de 20 mg/mL.

*Proteína recombinante de fusão de fator Fc estimulador de colónias de granulócitos humanos derivada de cultura de células de mamíferos.

A potência deste medicamento não deve ser comparada com a potência de outras proteínas (peguiladas ou não peguiladas) da mesma classe terapêutica. Para obter mais informações, consulte a secção 5.1.

Excipiente com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução injetável transparente e incolor

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ryzneuta está indicado para a redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para malignidades (com a exceção de leucemia mieloide crónica e síndromes mielodisplásicas).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Ryzneuta deve ser iniciada e supervisionada por médicos com experiência em oncologia e/ou hematologia.

Posologia

Recomenda-se uma dose de 20 mg (uma única seringa pré-cheia) de Ryzneuta para cada ciclo de quimioterapia, administrada, pelo menos, 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Populações especiais

Insuficiência renal

Não se recomenda a alteração da dose em doentes com insuficiência renal, incluindo doentes com doença renal em fase terminal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ryzneuta em crianças não foram ainda estabelecidas e não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ryzneuta destina-se a administração subcutânea. É fornecido numa seringa pré-cheia para administração manual.

As injeções devem ser administradas na coxa, abdómen, nádega ou parte superior do braço.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Crescimento de células malignas

O fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro* e podem ser observados efeitos semelhantes em algumas células não mieloides *in vitro*.

A segurança e eficácia de efbemalenograstim alfa não foram investigadas em doentes com síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide crónica ou leucemia mieloide aguda. Por este motivo, não deve ser utilizado nestes doentes.

A segurança e eficácia de efbemalenograstim alfa não foram investigadas em doentes a receber uma dose elevada de quimioterapia. Este medicamento não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica além dos regimes de dosagem estabelecidos.

Eventos pulmonares adversos

Foram comunicadas reações pulmonares adversas, em particular a pneumonia intersticial, após a administração de G-CSF. Os doentes com um histórico recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem estar sujeitos a um risco mais elevado (consulte a secção 4.8).

As primeiras demonstrações de sinais pulmonares, como tosse, febre e dispneia, em conjunto com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração da função pulmonar com aumento da contagem de neutrófilos podem constituir sinais preliminares de síndrome de insuficiência respiratória aguda (SIRA). Nessas circunstâncias, deve ser interrompida a administração de efbemalenograstim alfa, a critério do médico, e deve ser administrado o tratamento adequado (ver secção 4.8).

Glomerulonefrite

Tem sido comunicada glomerulonefrite em doentes a receber G-CSF (p. ex. filgrastim e pegfilgrastim). Geralmente, os eventos de glomerulonefrite resolvem-se após a redução da dose ou interrupção de G-CSF. Recomenda-se a monitorização com análises de urina.

Síndrome de transudação capilar

Foi comunicada síndrome de transudação capilar após a administração de G-CSF e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvem sintomas de síndrome de transudação capilar devem ser cuidadosamente monitorizados e receber tratamento sintomático padrão, que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rotura esplénica

Normalmente, os casos assintomáticos de esplenomegalia foram comunicados após a administração de efbemalenograstim alfa. Foram comunicados casos de rotura esplénica, incluindo alguns casos fatais, após a administração de G-CSF (ver secção 4.8). Por este motivo, o tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorizado (p. ex. exame clínico, ultrassons). Deve ser considerado um diagnóstico de rotura esplénica em doentes que comuniquem dor abdominal na parte esquerda superior ou na extremidade do ombro.

Trombocitopenia e anemia

O tratamento individual com efbemalenograstim alfa não evita trombocitopenia e anemia, uma vez que é mantida quimioterapia mielossupressora de dose completa conforme o plano prescrito. Recomenda-se a monitorização regular da contagem de plaquetas e dos valores de hematócrito. Deve ter-se especial cuidado ao administrar agentes quimioterapêuticos individuais ou combinados que se conheça poderem causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

As crises de células falciformes estiveram associadas à utilização de G-CSF em doentes com traço falciforme ou doença falciforme (ver secção 4.8). Por este motivo, os médicos devem ter cuidado ao prescrever efbemalenograstim alfa a doentes com traço falciforme ou doença falciforme; o médico deve monitorizar adequadamente e de forma atenta os parâmetros clínicos e o estado laboratorial para determinar uma possível associação deste medicamento com o alargamento esplénico e crise vaso-oclusiva.

Leucocitose

Foram observadas contagens de leucócitos (WBC) iguais ou superiores a $100 \times 10^9/L$ em doentes a receber G-CSF. Não foram comunicados eventos adversos diretamente associados a este grau de leucocitose. Este valor elevado de leucócitos é transiente, tipicamente observado 24 a 48 horas após a administração, e é consistente com os efeitos farmacodinâmicos deste medicamento. Deve ser efetuada uma contagem de WBC em intervalos regulares durante a terapêutica, em conformidade com os efeitos clínicos e o potencial para leucocitose. Se a contagem de leucócitos exceder $50 \times 10^9/L$ após o nadir esperado, o medicamento deve ser descontinuado imediatamente.

Hipersensibilidade

Foi comunicada hipersensibilidade, incluindo reações alérgicas graves, no tratamento inicial ou subsequente em doentes tratados com G-CSF. O efbemalenograstim alfa deve ser permanentemente descontinuado em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não deve ser administrado efbemalenograstim alfa em doentes com antecedentes de hipersensibilidade a efbemalenograstim alfa. Deve ter-se cuidado ao utilizar efbemalenograstim alfa em doentes com antecedentes de reações alérgicas graves a medicamentos com G-CSF, uma vez que não é possível

excluir o risco de reatividade cruzada. Nessas circunstâncias, efbemalenograstim alfa deve ser administrado a critério do médico, após uma avaliação adequada dos riscos e benefícios. Se ocorrer uma reação alérgica grave, deve ser administrada uma terapêutica adequada com acompanhamento atento do doente ao longo de vários dias.

Síndrome de Stevens-Johnson

A Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que pode colocar a vida em risco ou ser fatal, raramente foi comunicada como estando associada ao tratamento com G-CSF. Se o doente tiver desenvolvido SJS devido à utilização de efbemalenograstim alfa, o tratamento com efbemalenograstim alfa não pode voltar a ser iniciado neste doente, em nenhuma circunstância.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. Geralmente, as taxas de geração de anticorpos contra o efbemalenograstim alfa são baixas. São gerados anticorpos de ligação, conforme previsto em todos os medicamentos biológicos; no entanto, atualmente, não foram associados a atividade neutralizante.

Aortite

Foi comunicada aortite após a administração de G-CSF em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. Os sintomas ocorridos incluíram febre, dor abdominal, mal-estar, dor de costas e aumento de marcadores inflamatórios (p. ex. proteína C reativa e contagem de leucócitos). Na maioria dos casos, foi diagnosticada aortite através de tomografia computadorizada (TAC), que, por norma, se resolveu após a interrupção de G-CSF (ver também 4.8).

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda em doentes com cancro da mama e do pulmão

Foram observadas síndrome mielodisplásica (MDS) e leucemia mieloide aguda (AML) após a utilização de alguns medicamentos com G-CSF (p. ex., pegfilgrastim) em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia em doentes com cancro da mama e do pulmão (ver secção 4.8). Os doentes com cancro da mama e do pulmão devem ser monitorizados no que diz respeito a sinais e sintomas de MDS/AML.

Outras advertências

A segurança e eficácia de Ryzneuta na mobilização de células progenitoras hematopoiéticas em doentes ou doadores saudáveis não foram adequadamente avaliadas.

A atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com o fator de crescimento foi associada a descobertas de imagiologia óssea transiente positiva. Tal deve ser considerado durante a interpretação de resultados de imagiologia óssea.

Sorbitol

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia. Devem ser considerados o efeito aditivo de medicamentos com sorbitol (ou frutose) administrados de forma concomitante e o consumo alimentar de sorbitol (ou frutose).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 20 mg, ou seja, praticamente não contém sódio.

Látex de - borracha

A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (látex), que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido à possível sensibilidade de células mieloides que se dividem rapidamente devido a quimioterapia citotóxica, efbemalenograstim alfa deve ser administrado, pelo menos, 24 horas após a administração de quimioterapia citotóxica e, pelo menos, 14 dias antes da próxima dose de quimioterapia. Foi demonstrado que a utilização de Ryzneuta com quimioterapia (ou seja, administração no mesmo dia) potencia a mielossupressão.

Não foram especificamente investigadas possíveis interações com outros fatores de crescimento hematopoiéticos e citocinas em ensaios clínicos.

O potencial de interação com lítio, que também promove a libertação de neutrófilos, não foi especificamente investigado. Não existem evidências de que uma interação deste tipo seria perigosa.

A segurança e eficácia de Ryzneuta não foram avaliadas em doentes a receber quimioterapia associada a mielossupressão retardada, p. ex. nitrosourea.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de efbemalenograstim alfa em mulheres grávidas. Embora os estudos em animais não tenham demonstrado toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3), Ryzneuta não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Não existe informação suficiente sobre a excreção de efbemalenograstim alfa no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Ryzneuta tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Efbemalenograstim alfa não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos fêmea ou macho em doses semanais cumulativas, aproximadamente, 2,2 vezes superiores à dose humana recomendada (com base na área da superfície corporal) (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ryzneuta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente comunicadas foram dores nos ossos (muito frequentes [$\geq 1/10$]). Dores nas costas, artralgia e dores nas extremidades dos ombros foram comunicadas

frequentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Geralmente, a dor musculoesquelética foi de gravidade leve a moderada, transiente e possível de controlar na maioria dos doentes com analgésicos padrão.

Ocorreu angioedema grave em tratamentos subsequentes com efbemalenograstim alfa (pouco frequentes [$\geq 1/1000$ a $< 1/100$]).

A esplenomegalia, geralmente assintomática, é incomum. Foi comunicada rotura esplénica, incluindo alguns casos fatais, após a administração de G-CSF (ver secção 4.4)

Ocorreram reações pulmonares adversas incomuns, como edema pulmonar, no tratamento com efbemalenograstim alfa. Foram comunicadas outras reações adversas, incluindo pneumonia intersticial, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar após a administração de G-CSF. Foram comunicados casos de insuficiência respiratória ou SIRA após a administração de G-CSF, que podem ser fatais (ver secção 4.4).

Casos isolados de crises de células falciformes estiveram associadas à utilização de G-CSF em doentes com traço falciforme ou doença falciforme (ver secção 4.4).

Foi comunicada síndrome de transudação capilar, que pode constituir risco de vida se o tratamento for adiado, em doentes com cancro a receberem quimioterapia, após a administração de G-CSF; ver secção 4.4 e secção «Descrição de reações adversas selecionadas» abaixo.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de fbemalenograstim alfa foi avaliada com base nos resultados de ensaios clínicos. As reações adversas estão divididas em grupos, em conformidade com a classe de órgãos (SOC) do sistema MedDRA e em grupos de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Lista de reações adversas

Classe de órgãos do sistema MedDRA	Reações adversas		
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
Infecções e infestações			Infeção por herpes ²
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, esplenomegalia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hiperglicemia, diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso		Dor de cabeça ¹	Tonturas, distúrbios do paladar ² , espasticidade muscular, neuropatia periférica ² , sonolência
Afecções oculares			Aumento da lacrimação
Afecções do ouvido e do labirinto		Vertigens ¹	
Cardiopatias			Taquicardia, palpitações
Vasculopatias			Vasculite, afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Edema pulmonar, epistaxis, dor orofaríngea, tosse, dispneia, secreção nasal
Doenças gastrointestinais		Náusea ¹ , diarreia ¹ , vômitos ¹	Estomatite, boca seca, dispepsia, dor abdominal, disfagia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Alopecia, urticária ¹ , dermatite alérgica, erupção cutânea, dermatite, eritema, erupção cutânea tóxica, erupção maculo-papular, prurido, eczema, pele seca, distúrbio cutâneo, angioedema, suores frios, suores noturnos, onicália
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nos ossos	Dores nas costas, artralgia, dores nas extremidades	Mialgia, osteoartropatia, desconforto musculoesquelético, dor no pescoço
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia ¹ , fadiga ¹ , pirexia ¹	Reações no local da injeção ² , inchaço periférico, arrepios, sede
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da contagem de leucócitos ¹ , aumento da alanina aminotransferase ¹ , aumento do aspartato aminotransferase ¹	Aumento da contagem de neutrófilos, aumento de creatinina no sangue, aumento de gama-glutamilttransferase, Aumento de peso
A categoria de frequência foi estimada a partir de um cálculo estatístico com base em 488 doentes a receber Ryzneuta em quatro ensaios clínicos			
¹ Consulte a secção «Descrição de reações adversas selecionadas» abaixo.			
² Inclui múltiplos termos de reações adversas.			

Descrição de reações adversas selecionadas

Náuseas, vômitos, diarreia, astenia, fadiga, pirexia, vertigens e dores de cabeça foram frequentemente observados em doentes a receber quimioterapia.

Um caso de urticária grave foi comunicado após o tratamento com efbemalenograstim alfa.

O aumento da contagem de leucócitos foi frequentemente comunicado após o tratamento com efbemalenograstim alfa. A leucocitose (contagem de leucócitos $> 100 \times 10^9/L$) tem sido comunicada após a administração de G-CSF; (ver secção 4.4).

Níveis aumentados de alanina aminotransferase (ALT) e o aspartato de aminotransferase (AST) têm sido frequentemente observados em doentes após receberem efbemalenograstim alfa depois de quimioterapia citotóxica. Estes aumentos são transientes e regressam aos valores de referência.

Algumas reações adversas ainda não foram observadas em estudos clínicos com efbemalenograstim alfa, mas, geralmente, são aceites como sendo atribuíveis ao G-CSF e derivados:

Foi observado um risco aumentado de MDS/AML num estudo epidemiológico após a utilização de alguns medicamentos com G-CSF em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia em doentes com cancro da mama e do pulmão (ver secção 4.4).

Foram comunicadas reações de hipersensibilidade após a administração de G-CSF (ver secção 4.4).

Foram comunicados casos de síndrome de transudação capilar após a administração de G-CSF e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Geralmente, a síndrome de transudação capilar ocorreu em doentes com doença maligna em estado avançado ou septicemia e em doentes a tomarem vários medicamentos de quimioterapia ou a serem submetidos a aférese (ver secção 4.4).

Pode ocorrer aortite após a administração de G-CSF (ver secção 4.4).

Pode ocorrer Síndrome de Stevens-Johnson ou Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda) após a administração de G-CSF (ver secção 4.4).

Pode ocorrer glomerulonefrite após a administração de G-CSF (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Um único indivíduo administrou 40 mg de efbemalenograstim alfa durante um ciclo de quimioterapia (injeções de 20 mg em dias consecutivos) comunicou eventos adversos semelhantes aos dos indivíduos a receberem doses mais baixas de efbemalenograstim alfa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunoestimulantes, fatores estimuladores de colónias; classificação ATC: L03AA18

Mecanismo de ação

O fator estimulador de colónias de granulócitos humano (G-CSF) é uma glicoproteína que regula a produção e libertação de neutrófilos a partir da medula óssea.

Efeitos farmacodinâmicos

O efbemalenograstim alfa é uma proteína de fusão recombinante que contém G-CSF, uma ligação de 16 aminoácidos e a porção Fc de IgG2 humana. Em solução, o efbemalenograstim alfa forma dímeros ligados de forma covalente (pontes dissulfureto entre frações de Fc) e possui uma estrutura de ligação semelhante à da imunoglobulina. Efbemalenograstim alfa é uma forma de duração contínua de G-CSF devido à redução da depuração renal. Efbemalenograstim alfa e outros G-CSF possuem modos de ação idênticos, provocando um aumento marcado nas contagens de neutrófilos no sangue periférico em 24 horas, com pequenos aumentos de monócitos e/ou linfócitos.

Os neutrófilos produzidos em resposta ao G-CSF apresentaram uma função normal ou melhorada, conforme demonstrado por testes da função quimiotática e fagocitária. Tal como acontece com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, o G-CSF demonstrou propriedades de estimulação *in vitro* em células endoteliais humanas. G-CSF pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro*, incluindo células malignas, e podem ser observados efeitos semelhantes em algumas células não mieloides *in vitro*.

Eficácia e segurança clínicas

Num estudo aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, em doentes com cancro da mama, o efeito de efbemalenograstim alfa na duração de neutropenia e a incidência de neutropenia febril foram avaliados após a administração de um regime de quimioterapia associado a uma taxa de neutropenia febril de 30–40% (docetaxel 75 mg/m² e doxorubicina 60 mg/m² a cada 3 semanas durante 4 ciclos). Foram aleatorizados cento e vinte e dois doentes, numa proporção de 2:1, para receberem uma única dose de 20 mg de efbemalenograstim alfa ou de placebo, aproximadamente, 24 horas (dia 2) após a quimioterapia no ciclo 1; todos os participantes receberam efbemalenograstim alfa em ciclos de 2–4. O parâmetro de avaliação primário de duração média de neutropenia de grau 4 no ciclo 1 foi menor em doentes aleatorizados para receberem efbemalenograstim alfa, em comparação com o placebo (1,3 dias versus 3,9 dias, $p < 0,001$), tal como aconteceu com a incidência de neutropenia febril (5% versus 26%, $p < 0,001$). Consistente com a redução de neutropenia febril, a incidência da utilização IV anti-infecciosa no ciclo 1 também foi menor no grupo de efbemalenograstim alfa, em comparação com o placebo (4% versus 18%).

Outros dois estudos aleatorizados, controlados com comparador ativo, compararam efbemalenograstim alfa administrado como dose de 20 mg uma vez por ciclo, com pegfilgrastim uma vez por ciclo (n=393) ou filgrastim diário (n=239), no que diz respeito à redução da duração de neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes com cancro da mama a receberem quimioterapia mielossupressora. Na comparação com pegfilgrastim, os doentes com cancro da mama metastático ou não metastático receberam um regime de docetaxel e ciclofosfamida. Neste estudo, a duração média de neutropenia de grau 4 no ciclo 1 para os grupos de efbemalenograstim alfa e pegfilgrastim foi de 0,2 dias (diferença de 0,0 dias, IC de 95% -0,1, 0,1). Ao longo de todo o estudo, a taxa de neutropenia febril foi de 3,0% de doentes tratados com efbemalenograstim alfa, em comparação com 0,5% de doentes tratados com pegfilgrastim (diferença de 2,5%, IC de 95% -7,3%, 12,4%). Na comparação com filgrastim (mediana de 8 doses diárias), os doentes com cancro da mama

não metastático receberam um regime de epirrubicina e ciclofosfamida. Neste estudo, a duração média de neutropenia de grau 4 no ciclo 1 para o grupo de efbemalenograstim alfa foi de 0,3 dias e para o grupo de filgrastim foi de 0,2 dias (diferença da mediana de 0,0 dias, IC de 95% -0,0, 0,0). Ao longo de todo o estudo, a taxa de neutropenia febril foi de 0,8% de doentes tratados com efbemalenograstim alfa, em comparação com 1,7% de doentes tratados com filgrastim (diferença de -0,8%, IC de 95% -4%, 2%).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ryzneuta em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento para neutropenia induzida por quimioterapia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a injeção subcutânea de efbemalenograstim alfa, a concentração máxima de efbemalenograstim alfa no soro ocorre 36 horas [mín-máx: 6–96 horas] após a dosagem e as concentrações de efbemalenograstim alfa no soro são mantidas durante o período de neutropenia após quimioterapia mielossupressora.

Distribuição

O volume de distribuição aparente varia entre 395 e 5679 mL/kg.

Biotransformação

Espera-se que o efbemalenograstim alfa seja metabolizado em pequenos peptídeos por vias catabólicas.

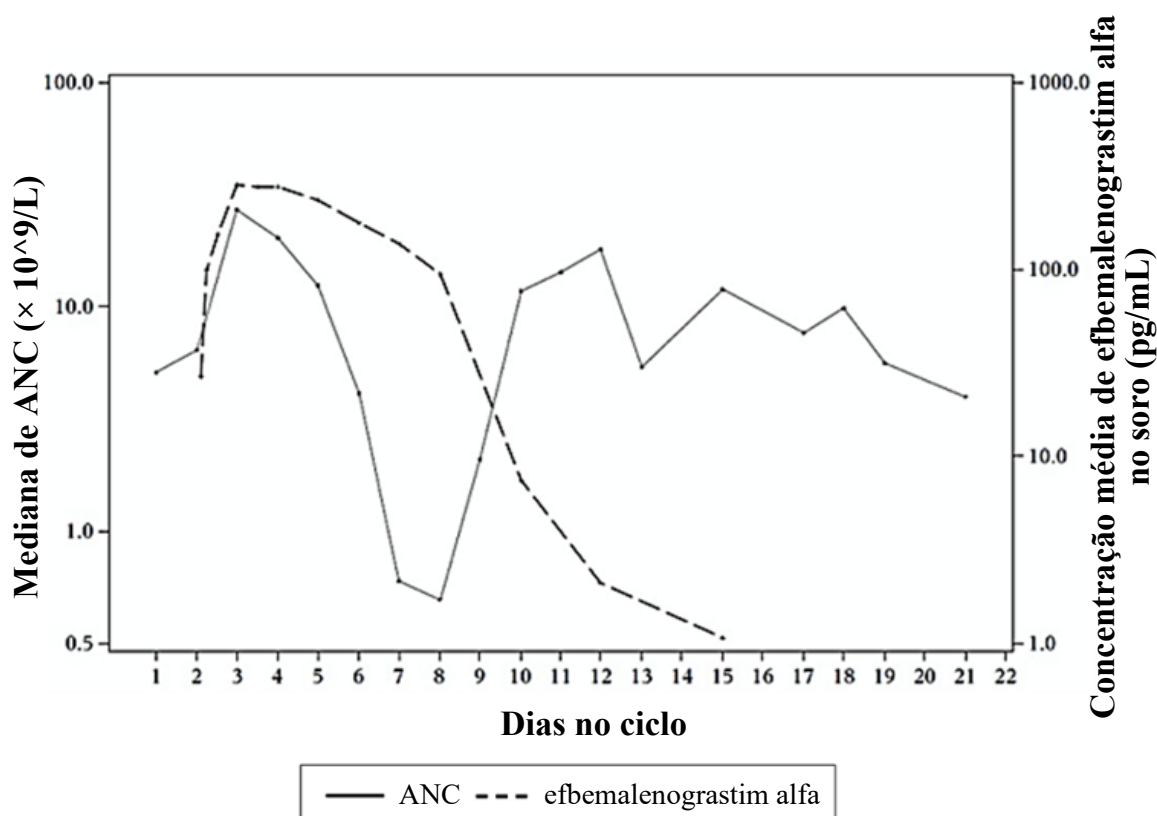
Eliminação

O principal processo de eliminação de efbemalenograstim alfa demonstrou ser a depuração mediada por neutrófilos, que fica saturada a doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulado, a concentração de efbemalenograstim alfa no soro diminui rapidamente após o início da recuperação de neutrófilos (ver figura 1). A semivida variou de 19 a 84 horas após a injeção subcutânea.

Linearidade/não linearidade

Efbemalenograstim alfa apresentou não linearidade e farmacocinética em função do tempo no intervalo de dose de 30 a 360 µg/kg.

Figura 1. Perfil de mediana da concentração de efbemalenograstim alfa no soro e contagem absoluta de neutrófilos (ANC) em doentes tratados com quimioterapia após uma única injeção de 320 µg/kg



Devido ao mecanismo de depuração mediado por neutrófilos, não se espera que a farmacocinética de efbemalenograstim alfa seja afetada por insuficiência renal ou hepática (ver secção 4.2).

Idosos

Existem poucos dados que indicam que a farmacocinética de efbemalenograstim alfa em idosos (>65 anos) seja semelhante à dos adultos.

População pediátrica

Não existem dados sobre a farmacocinética de efbemalenograstim alfa em crianças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos de estudos convencionais sobre a toxicidade de doses repetidas revelaram os efeitos farmacológicos previstos, incluindo o aumento da contagem de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, hematopoiese extramedular e alargamento esplênico.

Não foram observados eventos adversos em crias de ratos fêmea ou coelhos que receberam efbemalenograstim alfa subcutaneamente em doses cumulativas de, aproximadamente, 2,6 e 0,7 vezes, respetivamente, a dose humana recomendada. Estudos semelhantes de outros medicamentos com G-CSF em coelhos demonstraram toxicidade embrionária/fetal (perda de embrião) em doses cumulativas de, aproximadamente, 4 vezes a dose humana recomendada, que não foi observada quando coelhos fêmea grávidos foram expostos à dose humana recomendada. Estudos em ratos indicaram que o desempenho reprodutivo, a fertilidade, o ciclo éstrico, os dias entre o acasalamento e o coito e a taxa de sobrevivência intrauterina não foram afetados pela administração subcutânea de efbemalenograstim alfa. A relevância destas descobertas para os seres humanos não é conhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado
Ácido acético glacial
Sorbitol (E420)
Polissorbato 20
Ácido edético
Água para injeções

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Ryzneuta pode ser exposto à temperatura ambiente (não superior a 30 °C) durante um período máximo único de até 48 horas. Ryzneuta deixado à temperatura ambiente durante mais do que 48 horas deve ser eliminado.

Não congelar. A exposição acidental a temperaturas geladas durante um período único inferior a 24 horas não afeta de forma adversa a estabilidade de Ryzneuta.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro de tipo I), com rolha de retenção de borracha, agulha de aço inoxidável e tampa de agulha.

A tampa da agulha na seringa pré-cheia contém borracha natural seca (látex) (ver secção 4.4.)

Cada seringa pré-cheia contém 1 mL de solução injetável.

Tamanho da embalagem de uma seringa pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da utilização, é necessário inspecionar visualmente a solução de Ryzneuta no que diz respeito a partículas em suspensão. Apenas deve ser injetada uma solução transparente e incolor

Não agitar. Agitar em demasia pode agregar efbemalenograstim alfa, tornando-o biologicamente inativo.

Deixe a seringa pré-cheia atingir a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 30 minutos antes da injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1793/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DA EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ryzneuta 20 mg solução injetável
efbemalenograstim alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 20 mg de efbemalenograstim alfa em 1 mL de solução injetável.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, sorbitol (E420), polissorbato 20, ácido edético, água para injeções. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Apenas para utilização subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Não congelar ou agitar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1793/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER (TABULEIRO) PARA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ryzneuta 20 mg solução injetável
efbemalenograstim alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção de Ryzneuta 20 mg
efbemalenograstim alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mL

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ryzneuta 20 mg solução injetável efbemalenograstim alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ryzneuta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Ryzneuta
3. Como lhe é fornecido Ryzneuta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ryzneuta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ryzneuta e para que é utilizado

O que é Ryzneuta e para que é utilizado

Ryzneuta contém a substância ativa efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa é uma proteína produzida em células num laboratório. Pertence a um grupo de proteínas designado «citocinas» e é muito semelhante a uma proteína natural produzida pelo seu próprio corpo, chamada fator estimulador de colónias de granulócitos, que está envolvida na produção de leucócitos na medula óssea. Os leucócitos ajudam o corpo a combater a infeção, mas a quimioterapia pode causar uma diminuição na quantidade de leucócitos no seu corpo. Se o número de leucócitos for demasiado baixo, o corpo não consegue combater as bactérias, o que pode aumentar o risco de infeções.

Ryzneuta é utilizado em doentes adultos a receber medicamentos contra o cancro, chamados «quimioterapia». Ryzneuta é utilizado para:

- reduzir a duração de «neutropenia» (contagem de leucócitos reduzida);
- reduzir a probabilidade de vir a ter «neutropenia febril» (contagem de leucócitos reduzida e febre).

A neutropenia e neutropenia febril podem ser causadas pela utilização de medicamentos que destroem células de crescimento rápido, como a quimioterapia.

Como funciona Ryzneuta

O Ryzneuta ajuda a medula óssea a produzir mais leucócitos que ajudam o corpo a combater a infeção.

2. O que precisa de saber antes de receber Ryzneuta

Não utilize Ryzneuta:

- se tem alergia a efbemalenograstim alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não utilize Ryzneuta se isto se aplicar a si. Antes de receber Ryzneuta, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Ryzneuta se:

- recentemente teve uma infecção pulmonar grave, líquidos nos pulmões, os pulmões inflamados (doença intersticial pulmonar) ou um raio x ao tórax anormal (infiltração pulmonar)
- os valores das análises ao sangue estiverem alterados (como um aumento dos leucócitos ou anemia) ou se tiver contagens reduzidas de plaquetas, um fator que reduz a capacidade de coagulação do sangue; o seu médico poderá querer efetuar uma monitorização mais atenta
- tiver anemia de células falciformes; o seu médico poderá monitorizar a sua condição médica mais atentamente
- tiver alergia ao látex; a tampa da agulha na seringa pode causar reações alérgicas graves

Se algum dos pontos acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), antes de receber Ryzneuta, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Durante o tratamento com Ryzneuta, tenha em atenção os seguintes sinais e sintomas:

- tensão arterial baixa, como fraqueza e atordoamento, dificuldade em respirar. inchaço da cara, pele vermelha e corada, erupção cutânea e áreas da pele que provocam comichão podem ser sinais de reação alérgica
- tosse, febre e dificuldade em respirar podem ser sinais de síndrome de insuficiência respiratória aguda (SIRA)
- inchaço ou dilatação, urina menos frequente, dificuldade em respirar, inchaço do estômago e sensação de estômago cheio e, geralmente, cansaço podem ser sinais de síndrome de transudação capilar (uma condição médica na qual os fluidos extravasam de pequenos vasos sanguíneos).
- dor abdominal na parte superior esquerda ou dor na extremidade do ombro podem ser sinais de problemas no baço (esplenomegalia, rotura esplénica)
- febre, dor no estômago, sensação geral de desconforto e dores nas costas podem ser sinais de uma aorta inflamada.

Informe imediatamente o seu médico se tiver sentido um dos sinais acima. Pode necessitar de tratamento médico urgente.

Análises ao sangue e urina

Uma vez que medicamentos como Ryzneuta podem danificar os pequenos filtros (glomérulos) dentro dos rins, o seu médico irá analisar o seu sangue e urina regularmente.

Risco de cancro do sangue

Se tiver cancro do sangue, como CML, AML ou MDS, ou se for provável vir a desenvolver um cancro do sangue, não deve receber Ryzneuta, salvo indicação em contrário do seu médico.

Se o medicamento parar de atuar de forma adequada

Se o medicamento parar de atuar como deveria, o seu médico tentará entender o motivo. Isto poderá significar que desenvolveu anticorpos que não permitem que o medicamento atue de forma adequada.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que ainda não se sabe se é eficaz e seguro nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Ryzneuta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

Gravidez

Não se recomenda a utilização de Ryzneuta durante a gravidez. Pode constituir um risco para o seu bebé. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

Contraceção em indivíduos do sexo feminino

Mulheres que podem engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante a utilização de Ryzneuta.

Amamentação

Não se sabe se Ryzneuta é transmitido para o leite materno. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender fazê-lo. O seu médico irá ajudar a decidir se deve parar de amamentar ou de tomar Ryzneuta, tendo em consideração o benefício da amamentação do bebé e o benefício de Ryzneuta para a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ryzneuta possui baixa influência ou influência muito baixa na capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas.

Ryzneuta contém sorbitol (E420), sódio e látex

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada dose de 20 mg.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 20 mg, ou seja, praticamente não contém sódio.

A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (látex), que pode causar reações alérgicas.

3. De que forma é administrado Ryzneuta

De que forma receberá Ryzneuta

Ryzneuta é administrado por um profissional de saúde qualificado. Deve sempre receber Ryzneuta exatamente conforme descrito pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Este medicamento é administrado em forma de injeção sob a pele (injeção subcutânea).

Qual é a quantidade e a frequência de administração de Ryzneuta

A dose recomendada é uma injeção de 20 mg, administrada no fim de cada ciclo de quimioterapia; pelo menos 24 horas após a última dose de quimioterapia desse ciclo.

Se receber mais Ryzneuta do que deveria

Poderá observar eventos adversos semelhantes aos que ocorrem quando recebe a dose recomendada. Deve falar com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se receber mais Ryzneuta do que deveria.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Informe o seu médico se ocorrerem estes sintomas.

Efeitos indesejáveis mais graves

Informe o seu médico ou enfermeiro e procure assistência médica imediatamente se desenvolver algum dos seguintes sintomas.

- Reações como reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia e angioedema (erupção cutânea, fraqueza, quebra de tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da cara).
- Dor na parte esquerda superior do abdómen ou do ombro esquerdo podem ser sintomas de aumento do tamanho do baço e rotura esplénica, podendo esta última ser fatal.
- Tosse, dificuldade em respirar ou respiração dolorosa, ansiedade e inquietação podem ser sinais de condições pulmonares, como edema pulmonar, pneumonia intersticial, infiltrados

pulmonares, fibrose pulmonar, insuficiência respiratória e síndrome de insuficiência respiratória aguda.

- Inchaço ou dilatação, que podem estar associados a urinar com com menos frequência, dificuldade em respirar, inchaço abdominal e sensação de estômago cheio e uma sensação geral de cansaço. Em geral, estes sintomas desenvolvem-se de forma rápida. Podem ser sintomas de síndrome de transudação capilar, que faz com que o sangue extravase de pequenos vasos sanguíneos para o corpo e necessita de atenção médica urgente.

Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- dor nos ossos

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor nas costas, articulações, membros
- enjoos (náusea)
- vômitos
- diarreia
- cansaço
- fraqueza ou mal-estar geral
- febre
- vertigens
- dor de cabeça
- alterações nas análises sanguíneas:
 - nível elevado de leucócitos
 - nível elevado de alanina aminotransferase (ALT)
 - nível elevado de aspartato aminotransferase (AST)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecção por herpes
- perda de apetite
- tonturas
- distúrbios do paladar
- espasmos musculares
- sensação de dormência, formiguelo, ardor (neuropatia periférica)
- sonolência
- olhos lacrimejantes
- batimentos cardíacos muito rápidos
- afrontamentos
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos na pele)
- nariz seco, sangramento nasal
- dor na boca ou garganta
- tosse
- dificuldade em respirar
- inflamação da membrana da mucosa da boca (estomatite)
- boca seca
- problemas com a digestão (p. ex., azia)
- dor abdominal (barriga)
- problemas ao engolir
- perda de cabelo (alopecia)
- reações cutâneas como erupção cutânea, comichão, urticária, manchas vermelhas, bolhas, pápulas, eczema, pele seca
- suores frios
- suores noturnos
- dor nas unhas
- dor muscular
- dor no pescoço

- reações no local da injeção, incluindo vermelhidão no local, dor e comichão
- retenção de líquidos que provocam inchaço na parte inferior das pernas ou mãos (inchaço periférico)
- arrepios
- sede
- aumento de peso
- alterações nas análises sanguíneas:
 - nível elevado de neutrófilos (um tipo de leucócito)
 - nível baixo de neutrófilos
 - nível baixo de leucócitos
 - nível baixo de hemoglobina (anemia)
 - nível baixo de plaquetas no sangue
 - nível elevado de açúcar no sangue
 - nível elevado de creatinina (medição da função renal)
 - nível elevado de gama-glutamilttransferase (enzima do fígado)

Efeitos indesejáveis observados com medicamentos semelhantes, mas ainda não observados com Ryzneuta

- doenças sanguíneas (síndrome mielodisplásica [MDS] ou leucemia mieloide aguda [AML])
- crises de células falciformes em doentes com anemia de células falciformes
- inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta sangue do coração para o corpo)
- Síndrome de Stevens-Johnson, que pode manifestar-se através de manchas vermelhas circulares ou semelhantes a alvos com bolhas centrais no tronco, pele a escamar, úlceras da boca, garganta, nariz, genitais e olhos e pode ser precedida de febre e sintomas semelhantes aos da gripe.
- Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda), manifestada através de lesões dolorosas arroxeadas e com relevo nos membros e, por vezes, no rosto e pescoço, juntamente com febre. No entanto, podem estar envolvidos outros fatores.
- danos nos pequenos filtros dentro dos rins.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ryzneuta

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável pelo armazenamento deste medicamento e pela eliminação correta de qualquer produto não utilizado. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Pode retirar o Ryzneuta do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (não superior a 30 °C) durante, no máximo, 2 dias. Assim que o Ryzneuta tiver sido removido do frigorífico e tiver atingido a temperatura ambiente (não superior a 30 °C), tem de ser utilizado dentro de 2 dias ou eliminado.

Não congelar. Ryzneuta pode ser utilizado se for congelado acidentalmente durante um único período inferior a 24 horas.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo ou que estão presentes partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ryzneuta

- A substância ativa é efbemalenograstim alfa. Cada seringa pré-cheia contém 20 mg de efbemalenograstim alfa em 1 mL de solução.
- Os outros componentes são acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, sorbitol (E420), polissorbato 20, ácido edético (EDTA) e água para injeções. Ver secção 2. «Ryzneuta contém sorbitol (E420), sódio e látex».

Qual o aspeto de Ryzneuta e conteúdo da embalagem

Ryzneuta é uma solução injetável transparente e incolor (injeção), numa seringa de vidro pré-cheia (20 mg/1 mL), com uma agulha em aço inoxidável e uma tampa de agulha.

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Telefone: 0351 3363-3
Telefax: 0351 3363-440
E-mail: info@apogepha.de

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

RYZNEUTA — Instruções de utilização

Instruções de utilização Ryzneuta 20 mg solução injetável efbmalenograstim alfa Injeção para utilização subcutânea

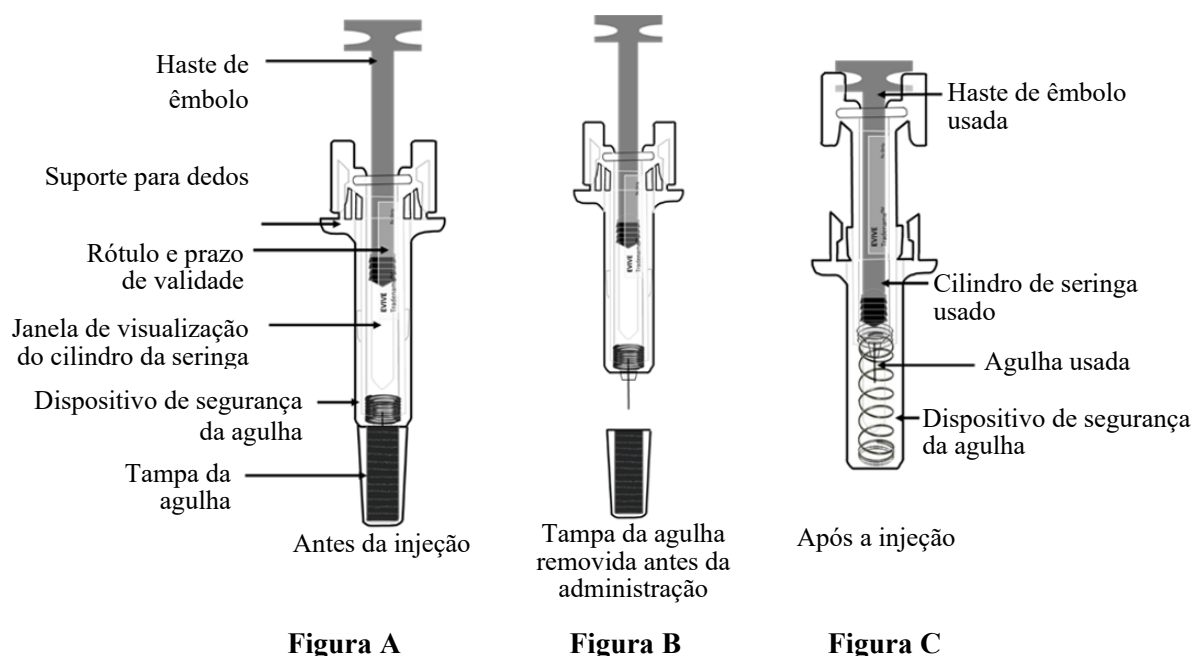
Este folheto informativo contém informações sobre como injetar Ryzneuta — leia as instruções na íntegra antes de começar a utilizar Ryzneuta.

Qual o aspeto da seringa pré-cheia de Ryzneuta

Figura A: nova seringa com tampa da agulha colocada

Figura B: nova seringa com tampa da agulha removida

Figura C: seringa usada a demonstrar a segurança ativada do dispositivo



Importante: antes de iniciar a injeção

- Ryzneuta destina-se apenas a injeção subcutânea (injetar diretamente na camada adiposa sob a pele).
- Deixe a seringa atingir a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 30 minutos antes de dar uma injeção.
- A agulha está coberta com uma tampa da agulha cinzenta que tem de ser removida antes da injeção (ver **Figura B**).
- A tampa da agulha contém borracha seca natural (látex). Não deve administrar Ryzneuta no doente se for alérgico ao látex.
- A seringa pré-cheia possui um dispositivo de segurança da agulha que é ativado para cobrir a agulha após a administração da injeção. O dispositivo de segurança da agulha ajuda a evitar lesões com a agulha (ver **Figura C**).
- Elimine seringas usadas num recipiente descartável para eliminação de objetos afiados, resistente a perfuração, assim que concluir a administração da injeção. Consulte «Eliminação de Ryzneuta» no final das instruções.

Cuidados:


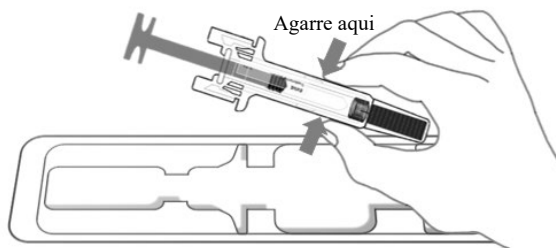
- × Não utilizar após o prazo de validade apresentado no rótulo da seringa pré-cheia.

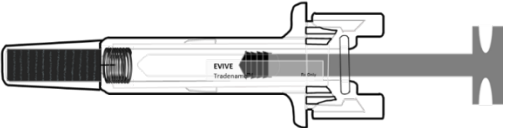
- × Não agite a seringa pré-cheia.
- × Não reutilize a seringa pré-cheia.
- × Não remova a tampa da agulha cinzenta da seringa pré-cheia até estar tudo preparado para a injeção.
- × Não utilize a seringa pré-cheia se a embalagem estiver aberta ou danificada.
- × Não utilize a seringa pré-cheia se tiver caído numa superfície dura. A seringa pré-cheia pode estar quebrada, mesmo que não consiga ver a quebra. Utilize uma nova seringa pré-cheia.
- × Não faça deslizar o dispositivo de segurança transparente ao longo da seringa antes de dar a injeção. Isto «ativará» ou bloqueará o dispositivo de segurança transparente. Se o dispositivo já estiver bloqueado, utilize outra seringa pré-cheia que ainda não tenha sido ativada e que esteja pronta para utilização.

Materiais necessários para a administração da injeção:

- Uma seringa pré-cheia com Ryzneuta
- Toallete com álcool
- Bola de algodão ou gaze
- Penso adesivo
- Recipiente para eliminação de objetos afiados — Consulte «Eliminação de Ryzneuta» no final destas instruções.

Preparar Ryzneuta para injeção

<p>1</p>	<p>Remova a embalagem de Ryzneuta do frigorífico.</p> <p>Remova o tabuleiro da seringa da embalagem e coloque-o numa superfície de trabalho plana e limpa.</p> <p>Deixe a seringa atingir a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 30 minutos antes de dar a injeção.</p> <p>× Não aqueça a seringa utilizando uma fonte de calor nem exponha a seringa a luz solar direta.</p>	
<p>2</p>	<p>Junte todos os materiais e coloque-os numa superfície de trabalho limpa e bem iluminada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzneuta • Toallete com álcool • Bola de algodão ou gaze • Penso • Recipiente para eliminação de objetos afiados ou recipientes equivalentes que cumpram os requisitos locais 	 <p>The illustration shows the following items: a box of Ryzneuta (Ertuglifosina 500 mg), an adhesive bandage (Penso adesivo), a cotton ball (Bola de algodão), an alcohol wipe (Toallete com álcool), and a sharps container (OBJETOS AFIADOS) with a biohazard symbol.</p>
<p>3</p>	<p>Abra o tabuleiro da seringa removendo a cobertura do tabuleiro.</p> <p>Pegue no dispositivo de segurança da agulha transparente para remover a seringa pré-cheia do tabuleiro, conforme apresentado.</p> <p>Por motivos de segurança:</p> <p>× Não agarre na haste do êmbolo</p>	 <p>The diagram shows a hand holding a syringe. A transparent safety device is being used to grip the needle. An arrow points to the device with the text 'Agarre aqui' (Grip here).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> × Não agarre na tampa da agulha cinzenta. × Não agite 	
4	<p>Inspeccione o medicamento e a seringa pré-cheia.</p> <p>Certifique-se de que o medicamento na seringa pré-cheia é transparente, incolor e que não estão presentes partículas.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Não utilize a seringa pré-cheia: <ul style="list-style-type: none"> • se o medicamento estiver turvo, descolorado ou estiverem presentes partículas. se alguma parte parecer rachada ou quebrada. • se tiver caído. • se a tampa da agulha cinzenta estiver em falta ou não devidamente encaixada. • se tiver passado o prazo de validade no rótulo. <p>Em todos os casos supramencionados, utilize uma nova seringa pré-cheia.</p>	 <p>O diagrama mostra uma seringa pré-cheia com a agulha desmontada. A seringa é transparente e contém um líquido incolor. A agulha é cinzenta e está desmontada da seringa. O rótulo da seringa indica 'EVRIE Trademark'.</p>

Preparar o local da injeção

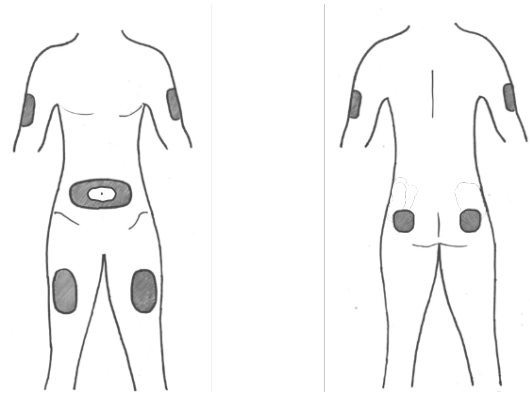
5

Escolha um local de injeção conforme demonstrado no diagrama à direita (a zona cinzenta). Pode utilizar:

- A coxa.
- A área do estômago, exceto uma área de 5 cm à volta do umbigo.
- A parte superior externa das nádegas.
- A parte externa da parte superior do braço.

Se pretender utilizar a mesma área de injeção (como a coxa ou o braço), certifique-se de que não o faz no mesmo local de injeção utilizado numa injeção anterior.

- × Não injete em áreas nas quais a pele está sensível, pisada, vermelha ou dura.
- × Não injete em áreas com cicatrizes ou estrias.

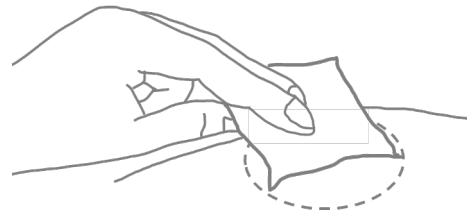


6

Lave bem as mãos com água e sabão.

Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool. Deixe a pele secar.

- × Não sopre na pele limpa.
- × Não toque nesta área novamente antes da injeção.



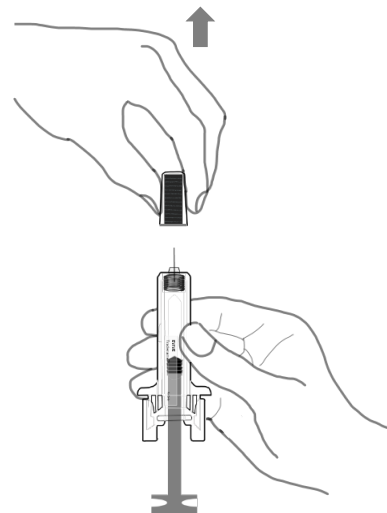
Injetar Ryzneuta

7


Agarre na seringa pré-cheia a partir do dispositivo de segurança. Puxe cuidadosamente a tampa da agulha cinzenta de uma vez e para fora do corpo.

Mantenha sempre as mãos afastadas da agulha.

- × Não torça nem dobre a tampa da agulha cinzenta.
- × Não segure na seringa pré-cheia pela haste de êmbolo.
- × Não coloque novamente a tampa da agulha cinzenta na seringa pré-cheia. Elimine (deite fora) a tampa da agulha cinzenta no caixote do lixo normal ou



	num recipiente para eliminação de objetos afiados.	
8	<p>Aperte a pele do local de injeção no doente com o polegar e o indicador para criar uma superfície firme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continue a apertar. Insira a agulha na pele num ângulo de 45 a 90 graus. <p>Importante: continue a apertar a pele durante a injeção, para evitar injeção intramuscular, e não toque no local da injeção.</p>	
9	<p>Empurre a haste do êmbolo azul devagar e com uma pressão constante até atingir o fundo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • É necessário empurrar completamente a haste do êmbolo para injetar a dose completa. 	
10	<p>Assim que a dose completa tiver sido injetada, continue a empurrar para ativar o dispositivo de segurança.</p> <p>Afaste lentamente o polegar da haste do êmbolo até o dispositivo de segurança estar completamente ativado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A agulha afasta-se automaticamente da pele para dentro do cilindro. • O dispositivo bloqueia na devida posição, protegendo a agulha. <p>× Não tente empurrar a haste de êmbolo para expor a agulha.</p>	
11	<p>Assim que a agulha tiver sido removida, inspecione o cilindro da seringa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se parecer que o medicamento ainda se encontra no cilindro, significa que não foi administrada a dose completa. <p>Examine o local da injeção.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se estiver presente sangue, pressione uma bola de algodão ou gaze contra o local da injeção. • Coloque um penso, se necessário. <p>× Não esfregue o local.</p>	
<p>Eliminação de Ryzneuta</p>		

12	<p>Coloque imediatamente a seringa pré-cheia usada num recipiente para eliminação de objetos afiados após a utilização.</p> <p>× Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.</p>	 <p>O diagrama mostra uma mão segurando uma seringa pré-cheia e colocando-a num recipiente rotulado 'OBJETOS AFIADOS' com um símbolo de biohazard. O recipiente é um copo com uma tampa e o texto 'OBJETOS AFIADOS' está impresso na frente dele.</p>
13	<p>Quando o recipiente para eliminação de objetos afiados estiver quase cheio, siga as diretrizes da comunidade ou legislação local para saber como eliminar adequadamente o recipiente para eliminação de objetos afiados.</p>	