

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ryzneuta 20 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține efbemalenograstim alfa* 20 mg într-o soluție injectabilă de 1 ml. Concentrația este de 20 mg/ml.

*Proteină de fuziune Fc a factorului uman recombinant de stimulare a coloniilor de granulocite, derivată dintr-o cultură de celule de mamifer.

Efectul acestui medicament nu trebuie să fie comparat cu efectul unei alte proteine (pegilată sau non-pegilată) din aceeași clasă terapeutică. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 50 mg de sorbitol (E420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă transparentă, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicație terapeutică

Ryzneuta este indicată pentru scăderea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplastice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Ryzneuta trebuie inițiată și supravegheată de medici specialiști în oncologie și/sau hematologie.

Doze

O doză de 20 mg (o singură seringă preumplută) de Ryzneuta este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă nicio schimbare de doză în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv al celor cu boală renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea al Ryzneuta la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite și nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ryzneuta este destinată administrării subcutanate. Este furnizat într-o seringă preumplută pentru administrare manuală.

Injecțiile trebuie administrate la nivelul coapsei, abdomenului, feselor sau brațului.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Dezvoltarea celulelor maligne

Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) poate promova dezvoltarea celulelor mioeloide *in vitro* și efectele similare pot fi observate la anumite celule non-mieloide *in vitro*.

Siguranța și eficacitatea aferente efbemalenograstim alfa nu au fost investigate în cazul pacienților cu sindrom mielodisplastic, leucemie mieloidă cronică sau leucemie mieloidă acută. Prin urmare, nu trebuie utilizat la astfel de pacienți.

Siguranța și eficacitatea aferente efbemalenograstim alfa nu au fost investigate în cazul pacienților cărora li se administrează doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a mări doza de chimioterapie citotoxică peste regimurile de dozare stabilite.

Evenimente adverse pulmonare

Au fost raportate reacții adverse la nivel pulmonar, în special pneumonia interstițială, după administrarea G-CSF. Pacienții cu un istoric recent de infiltrații pulmonare sau pneumonie pot fi supuși unui risc ridicat (vezi pct. 4.8).

Debutul simptomelor pulmonare, precum tuse, febră și dispneea asociate cu semne radiologice de infiltrații pulmonare, și deteriorarea funcției pulmonare însoțită de un număr crescut de neutrofile pot reprezenta semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În astfel de circumstanțe, administrarea de efbemalenograstim alfa trebuie întreruptă la aprecierea medicului și trebuie administrat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

Glomerulonefrită

S-au raportat cazuri de glomerulonefrită la pacienți cărora li se administrează G-CSF (de exemplu filgrastim și pegfilgrastim). În general, cazurile de glomerulonefrită au fost rezolvate după reducerea dozei sau întreruperea administrării de G-CSF. Se recomandă monitorizarea analizelor de urină.

Sindromul de scurgere capilară

Sindromul de scurgere capilară a fost raportat după administrarea de G-CSF și este caracterizat de hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții care prezintă simptome ale sindromului de scurgere capilară trebuie să fie monitorizați îndeaproape și să li se administreze tratamentul simptomatic standard, care poate include necesitatea de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Splenomegalia și ruptura de splină

În general s-au raportat cazuri asimptomatice de splenomegalie după administrarea de efbemalenograstim alfa. S-au raportat cazuri de ruptură de splină, inclusiv câteva cazuri letale, după administrarea de G-CSF (vezi pct. 4.8). Prin urmare, dimensiunea splinei trebuie monitorizată cu atenție (de exemplu prin examinare clinică, ultrasunete). Trebuie să se ia în considerare o diagnoză a rupturii de splină în cazul pacienților care au raportat dureri abdominale în partea stângă superioară sau dureri în vârful umărului.

Trombocitopenia și anemia

Trombocitopenia și anemia nu sunt prevenite doar prin tratamentul cu efbemalenograstim alfa, deoarece se menține administrarea chimioterapiei mielosupresive în doză completă, conform planului recomandat. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și hematocrite. Trebuie să se acorde atenție deosebită la administrarea medicamentelor chimioterapice simple sau combinate despre care se știe că pot cauza trombocitopenie severă.

Anemia cu celule în seceră

Crizele de celule în seceră au fost asociate cu utilizarea G-CSF în cazul pacienților cu trăsătură de celule în seceră sau siclemie (vezi pct. 4.8). Prin urmare, medicii trebuie să fie atenți atunci când prescriu efbemalenograstim alfa pacienților cu trăsătură de celule în seceră sau siclemie, parametrii clinici și starea analizelor de laborator trebuie să fie monitorizate în mod adecvat și cu atenție de către medic pentru posibila asociere a medicamentului cu mărirea splinei și crizele vaso-oculative.

Leucocitoza

S-a detectat un număr de leucocite (WBC) de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare la pacienții cărora li se administrează G-CSF. Nu s-au raportat evenimente adverse atribuite în mod direct acestui grad de leucocitoză. O astfel de creștere a numărului de leucocite este tranzitorie, observându-se, de regulă, la 24 până la 48 de ore după administrare și este consecventă cu efectele farmacodinamice ale medicamentului. În conformitate cu efectele clinice și posibilitatea de apariție a leucocitozei, trebuie să se contorizeze numărul de WBC la intervale regulate în timpul terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește $50 \times 10^9/l$ după limita inferioară estimată, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat.

Hipersensibilitatea

S-a raportat hipersensibilitate, inclusiv reacții alergice severe, în cazul tratamentului inițial sau ulterior la pacienții tratați cu G-CSF. Efbemalenograstim alfa trebuie întrerupt permanent în cazul pacienților cu hipersensibilitate ridicată din punct de vedere clinic. Efbemalenograstim alfa nu trebuie administrat pacienților cu istoric de hipersensibilitate la efbemalenograstim alfa. Trebuie să se acorde atenție dacă se utilizează efbemalenograstim alfa la pacienți cu istoric de reacții alergice grave la alte medicamente G-CSF, deoarece nu se poate exclude riscul de reactivitate încrucișată. În astfel de circumstanțe,

efbemalenograstim alfa trebuie să fie administrat la aprecierea medicului, evaluându-se în mod corespunzător riscurile și beneficiile. Dacă are loc o reacție alergică gravă, trebuie să se administreze terapia corespunzătoare, monitorizând îndeaproape starea pacientului în următoarele zile.

Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care poate pune viața în pericol sau poate fi letal, a fost raportat în cazuri rare atunci când a fost asociat cu tratamentul G-CSF. Dacă pacientul este diagnosticat cu SSJ după utilizarea efbemalenograstim alfa, tratamentul cu efbemalenograstim alfa nu trebuie reluat în cazul pacientului respectiv.

Imunogenitatea

Așa cum se întâmplă în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există posibilitatea de înregistrare a imunogenității. Ratele de generare a anticorpilor care acționează împotriva efbemalenograstim alfa sunt, în general, scăzute. Ca în cazul tuturor medicamentelor biologice, apar anticorpi de legătură; cu toate acestea, până în prezent nu au fost asociați cu activitatea de neutralizare.

Aortita

S-au raportat cazuri de aortită după administrarea G-CSF la pacienți sănătoși și la pacienți cu cancer. Simptomele manifestate au inclus febră, dureri abdominale, indispoziție, dureri de spate și markeri ai inflamației crescuți (de exemplu proteina C reactivă și numărul de leucocite). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin tomografie computerizată (TC) și, în general, a fost remediată după întreruperea administrării G-CSF (vezi și pct. 4.8).

Sindromul mielodisplazic și leucemia mieloidă acută la pacienții cu cancer de sân și cancer pulmonar

S-au înregistrat cazuri de sindrom mielodisplazic (SMD) și leucemie mieloidă acută (LMA) în urma utilizării anumitor G-CSF (de exemplu pegfilgrastim) concomitent cu chimioterapia și/sau radioterapia în cazul pacienților cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.8). Pacienții cu cancer de sân și cancer pulmonar trebuie să fie monitorizați pentru semne și simptome de SMD/LMA.

Alte avertismente

Nivelul de siguranță și eficacitate al Ryzneuta în ceea ce privește mobilizarea celulelor sanguine progenitoare la pacienți sau donatori sănătoși nu a fost evaluat în mod adecvat.

Activitatea hematopoietică crescută a măduvei osoase în contextul terapiei cu factor de dezvoltare a fost asociată cu rezultate pozitive tranzitorii la explorarea imagistică a sistemului osos. Acest lucru trebuie luat în considerare când se interpretează rezultatele explorării imaginice a sistemului osos.

Sorbitol

Acest medicament conține 50 mg de sorbitol în fiecare seringă preumplută. Efectul aditiv al medicamentelor administrate concomitent ce conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie să fie luate în considerare.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) în fiecare doză de 20 mg, adică „nu conține sodiu”.

Latex - de cauciuc

Capacul pentru acul seringii preumplute conține cauciuc natural uscat (latex), care poate cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Din cauza potențialei sensibilități a celulelor mieloides cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, efbemalenograstim alfa trebuie să fie administrat la cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice, și cu cel puțin 14 zile înainte de următoarea doză de chimioterapie. Utilizarea Ryzneuta concomitent cu chimioterapia (adică administrarea în aceeași zi) a prezentat cazuri de mielosupresie.

Posibilele interacțiuni cu alți factori hematopoietici de dezvoltare și citokine nu au fost investigate în mod special în studii clinice.

Potențialul de interacțiune cu litiul, care încurajează și eliberarea de neutrofile, nu a fost investigat în mod special. Nu există dovezi că o astfel de interacțiune ar fi dăunătoare.

Nivelul de siguranță și eficacitate al Ryzneuta nu a fost evaluat la pacienți cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie întârziată, de exemplu nitrozouree.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea efbemalenograstim la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Deși studiile la animale nu au evidențiat toxicitate la nivelul sistemului reproducător (vezi pct. 5.3), Ryzneuta nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția de efbemalenograstim alfa în laptele uman; nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Ryzneuta având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efbemalenograstim alfa nu a afectat funcția reproductivă sau fertilitatea în cazul șobolanilor masculi sau femele care au primit doze săptămânale cumulative de aproximativ 2,2 ori mai mari decât doza umană recomandată (raportat la suprafața corporală) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ryzneuta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai des raportate reacții adverse au fost durerile de oase (foarte frecvente $\geq 1/10$). Durerile de spate, artralgia și durerile la nivelul extremităților au fost raportate în mod frecvent ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$). Durerile musculoscheletale sunt, de regulă, de intensitate ușoară spre moderată, tranzitorii și pot fi controlate la majoritatea pacienților folosind analgezice standard.

Cazuri grave de angioedem apar în cazul tratării ulterioare cu efbemalenograstim alfa (mai puțin frecvente [$\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$]).

Splenomegalia, în general asimptomatică, este o reacție mai puțin frecventă. S-au raportat cazuri de ruptură de splină, inclusiv câteva cazuri letale, după administrarea de G-CSF (vezi pct. 4.4)

S-au înregistrat reacții adverse pulmonare mai puțin frecvente, precum edem pulmonar, în cazul tratării cu efbemalenograstim alfa. Alte reacții adverse pulmonare, inclusiv pneumonie interstițială, infiltrații pulmonare și fibroză pulmonară au fost raportate în urma administrării G-CSF. În urma administrării G-CSF, au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie sau SDRA care ar putea fi letale (vezi pct. 4.4).

Cazurile izolate de crize de celule în seceră au fost asociate cu utilizarea G-CSF în cazul pacienților cu trăsătură de celule în seceră sau siclemie (vezi pct. 4.4).

Sindromul de scurgere capilară, care poate pune viața în pericol dacă tratamentul este amânat, a fost raportat în cazul pacienților cu cancer tratați prin chimioterapie în urma administrării de G-CSF; vezi pct. 4.4 și secțiunea „Descrierea reacțiilor adverse selecționate” de mai jos.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Nivelul de siguranță al efbemalenograstim alfa a fost evaluat în baza rezultatelor obținute din studii clinice. Reacțiile adverse sunt împărțite în grupuri conform clasei MedDRA de sisteme și organe (SOC) și în grupuri de frecvență ce utilizează următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), necunoscute (cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)). În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 1. Lista reacțiilor adverse

Clasa MedDRA de sisteme și organe	Reacții adverse		
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)
Infecții și infestări			Infecție cu herpes ²
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie, neutropenie Trombocitopenie, Anemie, Splenomegalie
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperglicemie, apetit scăzut
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee ¹	Amețeli, tulburări de gust ² , spasme musculare, neuropatie periferică ² , somnolență
Tulburări oculare			Lacrimație crescută
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij ¹	
Tulburări cardiace			Tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare			Vasculită, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Edem pulmonar, Epistaxis, dureri orofaringiene, tuse, dispnee, uscăciune nazală
Tulburări gastro-intestinale		Greață ¹ , diaree ¹ , vărsături ¹	Stomatită, gură uscată, dispepsie, dureri abdominale, disfagie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Alopecie, urticarie ¹ , dermatită alergică, erupție, dermatită, eritem, erupție cutanată toxică, erupție maculopapulară, prurit, eczemă, piele uscată, afecțiune cutanată, angioedem, transpirație rece, transpirație nocturnă, onicgalgie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri de oase	Dureri de spate, artralgie, dureri la nivelul extremităților	Mialgie, osteoartropatie, disconfort musculoscheletal, dureri la nivelul gâtului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie ¹ , oboseală ¹ , pirexie ¹	Reacții ale locului de injectare ² , umflături periferice, frisoane, senzație de sete
Investigații diagnostice		Număr crescut de leucocite ¹ , Număr crescut de alaninaminotransferaze ¹ , Număr crescut de aspartataminotransferaze ¹	Număr crescut de neutrofile, Nivel crescut al creatininei din sânge, Număr crescut de gama-glutamilttransferaze Greutate crescută
Categorია de frecvență a fost estimată pe baza unui calcul statistic efectuat la 488 de pacienți cărora li s-a administrat Ryzneuta în cadrul a patru studii clinice.			
¹ Consultați secțiunea „Descrierea reacțiilor adverse selecționate” de mai jos.			
² Include o multitudine de termeni aferenți reacțiilor adverse.			

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Senzația de greață, vărsăturile, diareea, astenia, starea de oboseală, pirexia, vertijul și cazurile de cefalee sunt reacții care apar frecvent în cazul pacienților cărora li se administrează chimioterapie.

S-a raportat un caz de urticarie severă după tratamentul cu efbemalenograstim alfa.

S-au raportat cazuri frecvente de un număr crescut de leucocite după tratamentul cu efbemalenograstim alfa. S-au raportat cazuri de leucocitoză (număr de leucocite $> 100 \times 10^9/l$) în urma administrării de G-CSF (vezi pct. 4.4).

S-au observat cazuri frecvente de creștere a numărului de alaninaminotransferaze (ALT), aspartataminotransferaze (AST) la pacienți după administrarea de efbemalenograstim alfa în urma chimioterapiei citotoxice. Aceste niveluri crescute sunt tranzitorii și revin la valoarea de referință.

Încă nu s-au observat anumite reacții adverse în cadrul studiilor clinice cu efbemalenograstim alfa, însă există un consens general privind posibilitatea de atribuire a acestora la producția G-CSF și derivatele acestora:

S-a observat un risc scăzut de SMD/LMA în cadrul unui studiu epidemiologic realizat în urma utilizării anumitor G-CSF concomitent cu chimioterapia și/sau radioterapia în cazul pacienților cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.4).

S-au raportat reacții de hipersensibilitate după administrarea de G-CSF (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de sindrom de scurgere capilară după administrarea de G-CSF și sunt caracterizate de hipotensiune, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Sindromul de scurgere capilară apare, în general, la pacienții cu afecțiuni maligne în stare avansată, sepsis, care iau multiple medicamente de chimioterapie sau care necesită afereză (vezi pct. 4.4).

Pot apărea cazuri de aortită în urma administrării G-CSF (vezi pct. 4.4).

Sindromul Stevens-Johnson și sindromul Sweet (dermatoză acută febrilă neutrofilică) pot apărea în urma administrării de G-CSF (vezi pct. 4.4).

Pot apărea cazuri de glomerulonefrită în urma administrării de G-CSF (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Un singur pacient căruia i s-au administrat 40 mg de efbemalenograstim alfa în cadrul unui ciclu de chimioterapie (injecții de 20 mg în zile consecutive) a raportat evenimente adverse similare cu cele manifestate de pacienți care au primit doze mai mici de efbemalenograstim alfa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grup farmacoterapeutic: imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniilor; cod ATC: L03AA18

Mecanism de acțiune

Factorul uman de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) este o glicoproteină, care reglează producția și eliberarea de neutrofile din măduva osoasă.

Efecte farmacodinamice

Efbemalenograstim alfa este o proteină de fuziune recombinantă ce conține G-CSF, o legătură de 16 aminoacizi, și porțiunea Fc a IgG2 uman. În soluție, efbemalenograstim alfa formează dimeri cu legături covalente (legături disulfidică între fragmente Fc) și are o structură similară cu a imunoglobulinei. Efbemalenograstim alfa este o formă cu durată susținută a G-CSF datorită eliminării renale reduse. Efbemalenograstim alfa și alte G-CSF prezintă modele de acțiune identice, ce cauzează o creștere semnificativă a numărului de neutrofile din sângele periferic în decurs de 24 de ore, cu o creștere redusă a numărului de monocite și/sau limfocite.

Neutrofilele produse ca reacție la G-CSF indică o funcție normală sau sporită, așa cum este demonstrat de testele efectuate asupra funcției chemotactice și fagocitare. Asemeni altor factori de dezvoltare hematopoietici, G-CSF a prezentat proprietăți de stimulare *in vitro* la celulele endoteliale umane. G-CSF poate promova dezvoltarea celulelor mieloide, inclusiv a celulelor maligne, *in vitro* și efectele similare pot fi observate la anumite celule non-mieloide *in vitro*.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu orb efectuat pe pacienți cu cancer de sân, efectul efbemalenograstim alfa asupra duratei neutropeniei și incidenței neutropeniei febrile a fost evaluat în urma administrării unui regim de chimioterapie asociat cu o rată de neutropenie febrilă de 30-40% (docetaxel 75 mg/m² și doxorubicină 60 mg/m² la fiecare 3 săptămâni timp de 4 cicluri). O sută douăzeci și doi de pacienți au fost randomizați într-un raport 2:1 pentru a primi o singură doză de 20 mg de efbemalenograstim alfa sau placebo la aproximativ 24 de ore (ziua 2) după administrarea chimioterapiei în ciclul 1; toți subiecții au primit efbemalenograstim alfa în ciclurile 2 – 4. Limita principală a duratei medii pentru neutropenia de gradul 4 în ciclul 1 a fost mai mică în cazul pacienților randomizați să primească efbemalenograstim alfa în comparație cu cei randomizați să primească placebo (1,3 zile în comparație cu 3,9 zile, $p < 0,001$), așa cum a fost cazul incidenței de neutropenie febrilă (5% în comparație cu 26%, $p < 0,001$). În conformitate cu reducerea în cazul neutropeniei febrile, incidența utilizării IV anti-infecție în ciclul 1 a fost mai mică la grupul efbemalenograstim alfa în comparație cu grupul placebo (4% în comparație 18%).

Două studii suplimentare randomizate, controlate activ au efectuat o comparație a efbemalenograstim alfa, administrat sub formă de doză unică de 20 mg per ciclu, cu pegfilgrastim administrat o dată per ciclu (n=393) sau cu filgrastim administrat zilnic (n=239) pentru reducerea duratei neutropeniei și a incidenței de neutropenie febrilă în cazul pacienților cu cancer de sân care fac chimioterapie mielosupresivă. În cazul comparației cu pegfilgrastim, pacienților cu cancer de sân metastatic sau non-metastatic li s-a administrat un regim cu docetaxel și ciclofosamidă. În acest studiu, durata medie a neutropeniei de gradul 4 în ciclul 1 atât pentru grupul de efbemalenograstim alfa, cât și pentru grupul de pegfilgrastim a fost de 0,2 zile (diferență de 0,0 zile, 95% ÎI -0,1, 0,1). Pe parcursul întregului studiu, rata neutropeniei febrile a fost de 3,0% în cazul pacienților tratați cu efbemalenograstim alfa în comparație cu 0,5% în cazul pacienților tratați cu pegfilgrastim (diferență de 2,5%, 95% CI -7,3%, 12,4%). În cazul comparației cu filgrastim (medie de 8 doze zilnice), pacienții cu cancer de sân non-metastatic au fost supuși unui regim de epirubicină și ciclofosamidă. În acest studiu, durata medie a neutropeniei de gradul 4 în ciclul 1 pentru grupul de efbemalenograstim alfa a fost de 0,3 zile, iar pentru grupul de filgrastim a fost de 0,2 zile (diferență medie de 0,0 zile, 95% ÎI -0,0, 0,0). Pe parcursul întregului studiu, rata neutropeniei febrile a fost de 0,8% în cazul pacienților tratați cu efbemalenograstim alfa în comparație cu 1,7% în cazul pacienților tratați cu filgrastim (diferență de -0,8%, 95% ÎI -4%, 2%).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a eliminat obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu Ryzneuta efectuate pe unul sau mai multe subcategorii ale populației pediatrice în cazul tratării neutropeniei induse de chimioterapie (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizare în cazul copiilor și adolescenților).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma injectării subcutanate a efbemalenograstim alfa, concentrația maximă a serului efbemalenograstim alfa se înregistrează la 36 de ore [min-max: 6-96 de ore] după dozare, iar concentrațiile de ser efbemalenograstim alfa sunt menținute în perioada de neutropenie, după chimioterapia mielosupresivă.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este cuprins între 395 și 5679 ml/kg.

Metabolizare

Se estimează că efbemalenograstim alfa va fi metabolizat în peptide mici prin căile catabolice.

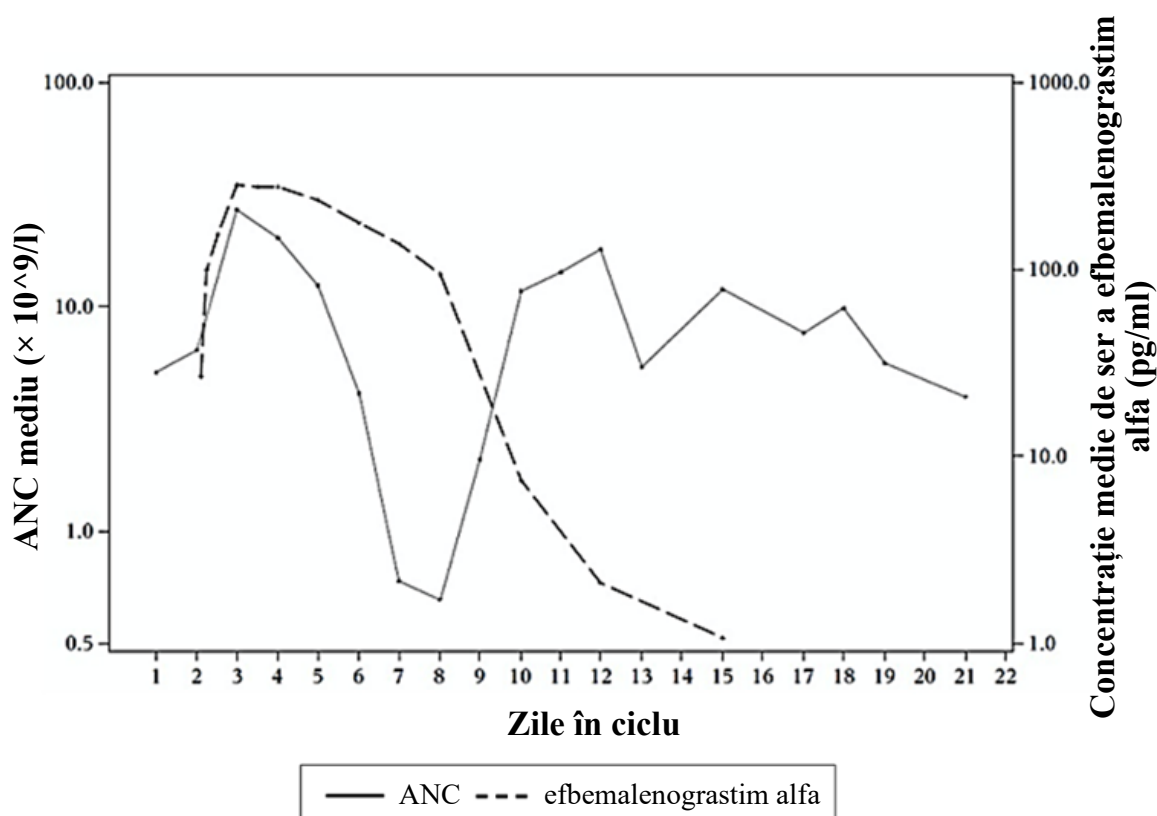
Eliminare

Efbemalenograstim alfa pare a fi eliminat, în principal, prin intermediul neutrofilelor, prezentând saturație în cazul dozelor mari. În conformitate cu un mecanism de eliminare cu reglare automată, concentrația de ser a efbemalenograstim alfa scade repede atunci când se începe recuperarea neutrofilelor (vezi Figura 1). Durata de viață înjumătățită este cuprinsă între 19 și 84 de ore în urma injectării subcutanate.

Liniaritate/Non-liniaritate

Efbemalenograstim alfa prezintă non-liniaritate și proprietăți farmacocinetice dependente de timp în intervalul dozei de la 30 până la 360 mcg/kg.

Figura 1. Profilul concentrației medii de ser a efbemalenogastim alfa și numărul total de neutrofile (ANC) în cazul pacienților tratați prin chimioterapie după administrarea unei singure injecții de 320 mcg/kg



Datorită mecanismului de eliminare prin intermediul neutrofilelor, se estimează că proprietățile farmacocinetice ale efbemalenogastim alfa nu vor fi afectate de insuficiența renală sau hepatică (vezi pct. 4.2).

Persoane în vârstă

Un volum limitat de date indică faptul că proprietățile farmacocinetice ale efbemalenogastim alfa în cazul persoanelor în vârstă (> 65 de ani) sunt similare cu cele ale adulților.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile despre proprietățile farmacocinetice ale efbemalenogastim alfa în cazul copiilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice provenite din studii convenționale privind toxicitatea administrării unei doze repetate indică efectele farmacologice preconizate, inclusiv creșterea numărului de leucocite, hiperplazia mieloidă a măduvei osoase, hematopoieză extramedulară și mărirea splinei.

Nu s-au observat evenimente adverse în cazul puilor șobolanilor sau iepurilor gestați cărora li s-a administrat efbemalenogastim alfa subcutanat în doze cumulative de aproximativ 2,6 și 0,7 ori, respectiv, doza umană recomandată. Studii similare asupra altor produși G-CSF administrați iepurilor au indicat toxicitate embrionară/fetală (pierderea embrionului) în cazul dozelor cumulative de aproximativ 4 ori doza umană recomandată, care nu s-au observat în cazul iepurilor gestați expuși la doza umană recomandată. Studiile efectuate la șobolan au indicat faptul că funcția reproductivă, fertilitatea, ciclul estral, zilele dintre împerechere și copulație, precum și supraviețuirea intrauterină nu

au fost afectate de efbemalenograstim alfa administrat subcutanat. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru oameni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Acid edetic
Apă pentru injecții

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Ryzneuta poate fi expusă la temperatura ambiantă (care nu trebuie să depășească 30 °C) pentru o perioadă unică de maximum 48 de ore. Dacă este lăsată la temperatura ambiantă mai mult de 48 de ore, Ryzneuta trebuie să fie eliminată.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de congelare pentru o perioadă de cel puțin 24 de ore nu afectează în mod negativ stabilitatea Ryzneuta.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul containerului

Seringă preumplută (din sticlă tip I), cu opritor din cauciuc, ac din oțel inoxidabil și capac pentru ac.

Capacul pentru acul seringii preumplute conține cauciuc natural uscat (latex) (vezi pct. 4.4).

Fiecare seringă preumplută conține 1 ml de soluție injectabilă.

Dimensiune ambalaj cu o seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, soluția Ryzneuta trebuie inspectată vizual pentru a se detecta eventuale particule. Numai o soluție transparentă și incoloră trebuie injectată

A nu se agita. Agitarea excesivă poate agrega particulele de efbemalenograstim alfa, devenind astfel inactiv din punct de vedere biologic.

Lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura ambiantă timp de aproximativ 30 de minute înainte de injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1793/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ryzneuta 20 mg soluție injectabilă
efbemalenograstim alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține efbemalenograstim alfa 20 mg într-o soluție injectabilă de 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, sorbitol (E420), polisorbitat 20, acid edetic, apă pentru injecții. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare unică
A se utiliza doar subcutanat
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.
A nu se congela și a nu se agita.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1793/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER (TAVĂ) AL SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ryzneuta 20 mg soluție injectabilă
efbmalenograstim alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ryzneuta 20 mg soluție injectabilă
efbemalenograstim alfa
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Adminstrare subcutanată

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ryzneuta 20 mg soluție injectabilă efbemalenograstim alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ryzneuta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ryzneuta
3. Cum se administrează Ryzneuta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ryzneuta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ryzneuta și pentru ce se utilizează

Ce este Ryzneuta și pentru ce se utilizează

Ryzneuta conține substanța activă efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa este o proteină produsă în celule, într-un laborator. Aparține unui grup de proteine denumite „citokine” și se aseamănă foarte mult cu o proteină naturală produsă de corpul uman, denumită factorul uman de stimulare a coloniilor de granulocite, implicată în producția de leucocite în măduva osoasă. Leucocitele ajută corpul să combată infecția, însă chimioterapia poate cauza o scădere a numărului de leucocite din corp. Dacă numărul de leucocite este prea scăzut, corpul dumneavoastră nu va putea combate bacteriile, lucru care poate crește riscul de infecții.

Ryzneuta se utilizează la pacienți adulți cărora li se administrează medicamente pentru cancer cunoscute sub denumirea de „chimioterapie”. Ryzneuta este administrată:

- pentru a reduce durata „neutropeniei” (număr redus de leucocite);
- pentru a reduce șansa de a prezenta „neutropenie febrilă” (număr scăzut de leucocite și stare de febră).

Neutropenia și neutropenia febrilă pot fi cauzate de utilizarea medicamentelor care distrug celulele cu dezvoltare rapidă, precum chimioterapia.

Cum funcționează Ryzneuta

Ryzneuta vă ajută măduva osoasă să producă mai multe leucocite, care, la rândul lor, vă ajută corpul să combată infecțiile.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ryzneuta

- **Nu utilizați Ryzneuta** dacă sunteți alergic la efbenalenograstim alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Nu utilizați Ryzneuta dacă acesta este și cazul dumneavoastră. Dacă aveți nelămuriri, contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Ryzneuta.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Ryzneuta, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați suferit recent de infecție pulmonară gravă, fluid în plămâni, plămâni inflamați (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie toracică anormală (infiltrație pulmonară)
- prezentați un număr modificat de celule (de exemplu, un număr crescut de leucocite sau anemie) sau un număr scăzut de trombocite, care reduce capacitatea de apariție a cheagurilor de sânge - este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze îndeaproape
- suferiți de anemie cu celule în seceră - este posibil ca medicul să trebuiască să vă monitorizeze starea îndeaproape
- aveți alergii la latex - capacul acului seringii poate cauza reacții alergice severe

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă aveți nelămuriri), adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Ryzneuta.

În timpul tratamentului cu Ryzneuta, încercați să depistați următoarele semne și simptome:

- hipotensiune, precum stare de slăbiciune și amețală, dificultăți de respirație, umflarea feței, roșeață (eritem), iritație cutanată și zone ale pielii care prezintă mâncărimi – pot fi semne ale unei reacții alergice
- tuse, febră și dificultăți de respirație – pot fi semne ale unui sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA)
- umflare sau inflamație, urinare redusă, dificultăți de respirație, umflarea stomacului și senzație de sațietate, și stare generală de oboseală – pot fi semne ale sindromului de scurgere capilară (o afecțiune în care se scurge fluid din vasele sanguine mici).
- dureri abdominale în partea stângă superioară sau dureri în vârful umărului - pot fi semne ale unor probleme la nivelul splinei dumneavoastră (splenomegalie, ruptură de splină)
- febră, durere de stomac, senzație generală de disconfort, dureri de spate – pot fi semne ale unei aorte inflamate.

Contactați medicul imediat dacă observați oricare dintre semnele de mai sus. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent.

Analizele de sânge și urină

Medicul va testa în mod regulat probe din sângele și urina dumneavoastră – deoarece medicamente precum Ryzneuta pot deteriora filtrele mici (glomeruli) din rinichii dumneavoastră.

Risc de cancer al celulelor de sânge

Dacă suferiți de cancer al celulelor de sânge, precum CML, AML sau MDS sau dacă există posibilitatea de a dezvolta cancer al celulelor de sânge, nu trebuie să vi se administreze Ryzneuta, cu excepția cazului în care acest lucru este recomandat de medic.

Dacă medicamentul nu mai funcționează corespunzător

Dacă medicamentul nu mai funcționează așa cum ar trebui, medicul va face investigații pentru a identifica motivele. Acest lucru poate semnifica că ați dezvoltat anticorpi ce împiedică medicamentul să funcționeze corespunzător.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârste sub 18 ani deoarece însă nu se știe dacă este sigur și eficient pentru acest grup de vârstă.

Ryzneuta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Sarcina

Nu se recomandă să utilizați Ryzneuta în timpul sarcinii. Este posibil să existe un risc pentru făt. În cazul în care credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Metode contraceptive la femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească o metodă contraceptivă (de control al natalității) eficientă în timp ce li se administrează Ryzneuta.

Alăptarea

Nu se știe dacă Ryzneuta se transmite în laptele matern. Adresați-vă medicului dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Medicul vă va ajuta să decideți dacă trebuie să întrerupeți alăptarea, sau dacă trebuie să întrerupeți administrarea de Ryzneuta, ținând cont de avantajele alăptării bebelușului și de avantajele administrării de Ryzneuta la mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ryzneuta nu influențează sau prezintă o influență foarte redusă în ceea ce privește capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ryzneuta conține sorbitol (E420), sodiu și latex

Acest medicament conține 50 mg de sorbitol în fiecare doză de 20 mg.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) în fiecare doză de 20 mg, adică „nu conține sodiu”.

Capacul pentru acul seringii preumplute conține cauciuc natural uscat (latex), care poate cauza reacții alergice.

3. Cum se administrează Ryzneuta

Cum vi se va administra Ryzneuta

Ryzneuta este administrat de un profesionist în domeniul sănătății. Trebuie să vi se administreze Ryzneuta întotdeauna așa cum a fost indicat de către medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Acest medicament este administrat ca injecție sub piele (injecție subcutanată).

În ce cantitate se administrează Ryzneuta și cât de des

Doza recomandată este o injecție de 20 mg, administrată la finalul fiecărui ciclu de chimioterapie - la cel puțin 24 de ore după ultima doză de chimioterapie a ciclului respectiv.

Dacă vi se administrează mai mult Ryzneuta decât trebuie

Este posibil să observați evenimente adverse similare ca atunci când vi se administrează doza recomandată. Contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă vi se administrează mai mult Ryzneuta decât trebuie.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Contactați medicul dacă prezentați aceste simptome.

Cele mai grave reacții adverse

Contactați medicul sau asistenta medicală imediat și solicitați asistență medicală dacă prezentați oricare dintre simptomele următoare.

- Reacții, precum reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie și angioedem (erupție pe piele, senzație de slăbiciune, hipotensiune arterială, dificultăți de respirație, umflarea feței).
- Durerile în partea stângă superioară a abdomenului sau durerile în umărul stâng ar putea fi simptome ale unei spline de mărime crescută și al rupturii de splină, cel de-al doilea caz putând fi fatal.
- Tusea, dificultățile sau durerile la respirație, anxietatea și stările de neliniște pot fi semne ale afecțiunilor pulmonare, precum edem pulmonar, pneumonie interstițială, infiltrații pulmonare, fibroză pulmonară, insuficiență respiratorie și sindrom de detresă respiratorie acută.
- Umflare sau inflamați, care pot fi asociate cu urinarea cu frecvență redusă, dificultăți de respirație, umflare în zona abdominală și senzație de sațietate, și o senzație generală de oboseală. Aceste simptome se manifestă, în general, rapid. Acestea pot fi simptome ale sindromului de scurgere capilară, ce cauzează scurgerea sângelui din vasele sanguine mici din corp și necesită asistență medicală urgentă.

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dureri de oase

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri de spate, articulații, membre
- senzație de greață
- vărsături
- diaree
- senzație de oboseală
- senzație de slăbiciune sau indispoziție generală
- febră
- vertij
- cefalee
- schimbări în analizele de sânge:
 - nivel ridicat de leucocite
 - nivel ridicat de alaninaminotransferaze (ALT)
 - nivel ridicat de aspartaminotransferaze (AST)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecție cu herpes
- pierderea apetitului
- senzație de amețală
- dereglarea gustului
- spasme musculare
- senzație de amorțeală, furnicături, arsuri (neuropatie periferică)
- senzație de somnolență
- ochi înlăcrimați
- ritm al inimii foarte rapid
- bufeuri
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge de sub piele)
- senzație de nas uscat, sângerări nazale
- dureri în gură sau gât
- tuse
- dificultăți de respirație
- inflamarea membranei mucoase a gurii (stomatită)
- senzație de gură uscată
- probleme de digestie (de exemplu arsuri stomacale)
- dureri abdominale (de burtă)

- probleme la înghițire
- căderea părului (alopecie)
- reacții pe piele, precum erupție pe piele, mâncărime, urticarie, puncte roșii, bășici, papule, eczemă, piele uscată
- transpirație rece
- transpirație nocturnă
- durere de unghii
- dureri musculare
- dureri la nivelul gâtului
- reacții ale locului de injectare, inclusiv roșeață la locul de injectare, durere, mâncărime
- reținerea fluidelor ce cauzează umflarea gambelor sau a mâinilor (umflare periferică)
- frisoane
- senzație de sete
- greutate crescută
- schimbări în analizele de sânge:
 - nivel ridicat de neutrofile (un tip de leucocite)
 - nivel scăzut de neutrofile
 - nivel scăzut de leucocite
 - nivel scăzut de hemoglobină (anemie)
 - nivel scăzut de trombocite
 - nivel ridicat de glicemie
 - nivel ridicat de creatinină (măsurarea funcției rinichilor)
 - nivel ridicat de gama glutamiltransferază (enzimă hepatică)

Reacții adverse observate la medicamente similare, dar încă nu și la Ryzneuta

- boli de sânge (sindrom mielodisplazic [MDS] sau leucemie mieloidă acută [AML])
- crize de celule în seceră la pacienți cu anemie cu celule în seceră
- inflamarea aortei (vasul de sânge mare care transportă sângele de la inimă în corp)
- sindromul Stevens-Johnson, care se poate manifesta sub formă de pete roșii circulare sau sub formă de țintă, care adesea prezintă bășici în centru, descuamarea pielii, ulcere în gură, gât, nas, pe organele genitale și la ochi, și pot fi precedate de febră și simptome similare cu cele de gripă.
- sindromul Sweet (dermatoză acută febrilă neutrofilică), care se manifestează prin leziuni dureroase, în relief, de culoare purpurie, apărute la nivelul membrelor și uneori pe față și pe gât, însoțite de febră. Însă există și alți factori care pot juca un rol în acest sens.
- deteriorarea filtrelor micuțe din interiorul rinichilor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ryzneuta

Medicul, farmacistul sau asistenta medicală sunt responsabili pentru depozitarea medicamentului și eliminarea corectă a tuturor produselor neutilizate. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați medicamentul după data de expirare inscripționată pe ambalajul din carton și pe eticheta seringii după cuvântul EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Puteți scoate Ryzneuta din frigider și îl puteți păstra la temperatura ambiantă (până la 30 °C) timp de maximum 2 zile. Odată ce Ryzneuta a fost scos din frigider și a ajuns la temperatura ambiantă (până la 30 °C), trebuie să fie utilizat în decurs de 2 zile sau trebuie să fie eliminat.

A nu se congela. Ryzneuta poate fi utilizat dacă este congelat accidental pentru o perioadă unică de mai puțin de 24 de ore.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau dacă prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ryzneuta

- Substanța activă este efbemalenograstim alfa. Fiecare seringă preumplută conține 20 mg de efbemalenograstim alfa într-o soluție de 1 ml.
- Celelalte componente sunt reprezentate de acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, sorbitol (E420), polisorbitat 20, acid edetic (EDTA) și apă pentru injecții. Vezi pct. 2. „Ryzneuta conține sorbitol (E420), sodiu și latex.”

Cum arată Ryzneuta și conținutul ambalajului

Ryzneuta este o soluție injectabilă transparentă, incoloră (injecție) livrată într-o seringă preumplută din sticlă (20 mg/1 ml), prevăzută cu un ac din oțel inoxidabil atașat și capac pentru ac.

Fiecare pachet conține 1 seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit ultima dată la

Alte surse de informații

Informații detaliate despre medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

RYZNEUTA - Instrucțiuni de utilizare

Instrucțiuni de utilizare Ryzneuta 20 mg soluție injectabilă efbemalenograstim alfa Injecție pentru utilizare subcutanată

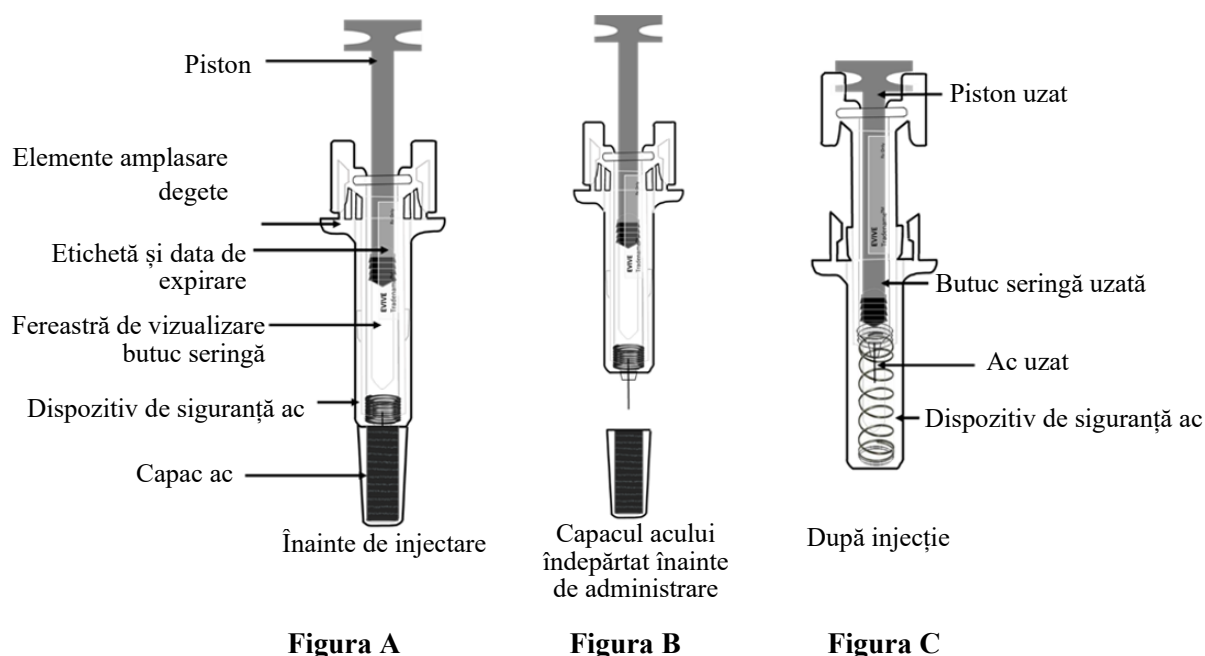
Acest prospect conține informații despre modul de injectare a medicamentului Ryzneuta – vă rugăm să citiți toate instrucțiunile înainte de a începe să utilizați Ryzneuta.

Cum arată seringă preumplută Ryzneuta

Figura A: Seringă nouă cu capacul acului pus

Figura B: Seringă nouă cu capacul acului scos

Figura C: Seringă uzată cu dispozitivul de siguranță activat



Important: înainte de a efectua injecția

- Ryzneuta este destinat exclusiv injectării subcutanate (injectați direct în stratul adipos de sub piele).
- Lăsați seringă să ajungă la temperatura ambiantă timp de aproximativ 30 de minute înainte de a efectua o injecție.
- Acul este acoperit cu un capac pentru ac de culoare gri, care trebuie să fie îndepărtat înainte de injecție (vezi **Figura B**).
- Capacul acului conține cauciuc natural uscat (latex). Nu trebuie să se administreze Ryzneuta pacientului dacă acesta este alergic la latex.
- Seringă preumplută este dotată cu un dispozitiv de siguranță pentru ac, care va fi activat pentru a acoperi acul după administrarea injecției. Dispozitiv de siguranță pentru ac va contribui la prevenirea înțepăturilor accidentale de ac (vezi **Figura C**).
- Eliminați seringile uzate într-un container pentru obiecte ascuțite de unică folosință, rezistent la perforare, imediat ce finalizați administrarea injecției. Consultați „Eliminarea medicamentului Ryzneuta” la finalul instrucțiunilor.


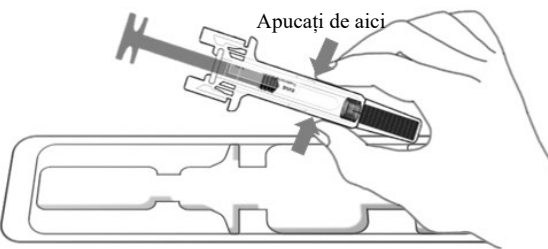
Atenționări:

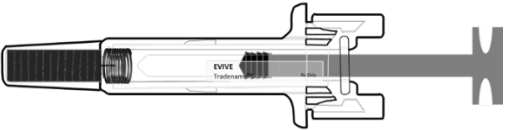
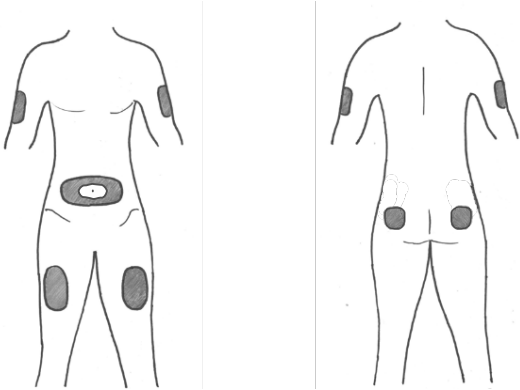
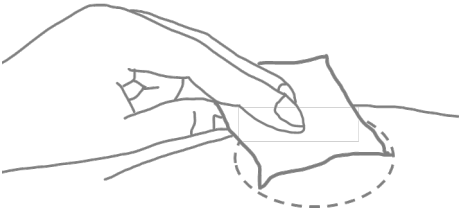
- × Nu utilizați după data de expirare indicată pe eticheta seringii preumplute.
- × Nu agitați seringă preumplută.
- × Nu reutilizați seringă preumplută.
- × Nu îndepărtați capacul gri al acului de la seringă preumplută până când nu sunteți pregătit(ă) de injectare.
- × Nu utilizați seringă preumplută dacă ambalajul din carton este deschis sau deteriorat.
- × Nu utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe o suprafață dură. Seringă preumplută poate fi deteriorată chiar dacă nu se observă crăpătura. Utilizați o seringă preumplută nouă.
- × Nu culisați dispozitivul de siguranță transparent peste ac înainte de a efectua injecția. Acest lucru va „activa” sau bloca dispozitivul de siguranță transparent. Dacă dispozitivul este deja blocat, utilizați o altă seringă preumplută care nu a fost activată și este pregătită de utilizare.

Resurse necesare pentru a efectua injecția:

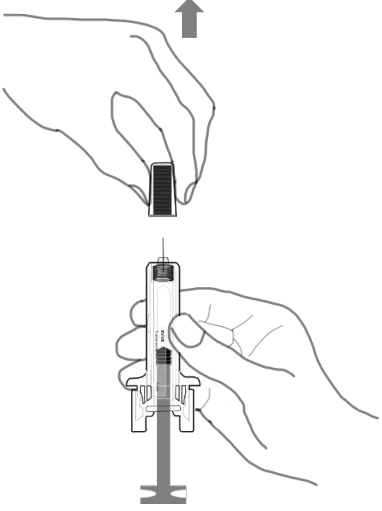
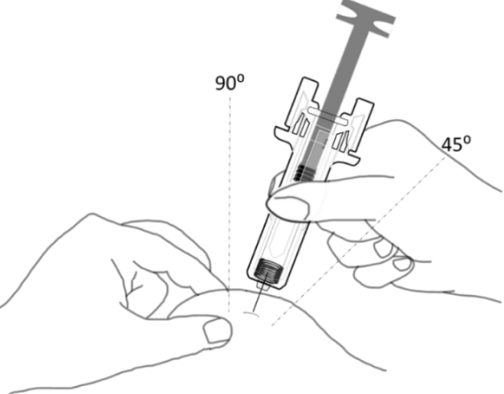
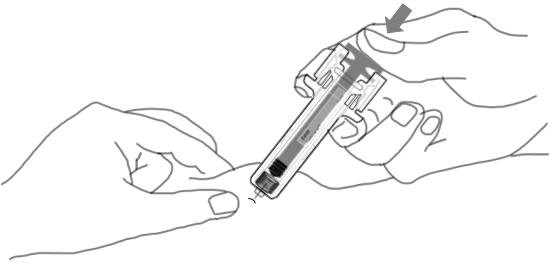
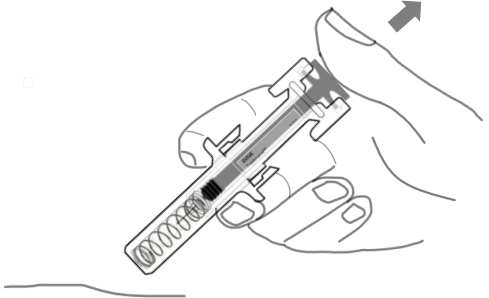
- O seringă preumplută Ryzneuta
- Șervețel pe bază de alcool
- Tampon din bumbac sau de tifon
- Bandaj adeziv
- Consultați secțiunea „Eliminarea medicamentului Ryzneuta” de la finalul instrucțiunilor.


Pregătirea pentru injectare a medicamentului Ryzneuta

<p>1</p>	<p>Scoateți din frigider ambalajul din carton al Ryzneuta.</p> <p>Scoateți tava blister cu seringă din ambalaj și așezați-o pe o suprafață de lucru curată și dreaptă.</p> <p>Lăsați seringă să ajungă la temperatura ambiantă timp de aproximativ 30 de minute înainte de a efectua injecția.</p> <p>× Nu încălziți seringă folosind o sursă de căldură și nu lăsați seringă în lumină solară directă.</p>	
<p>2</p>	<p>Adunați toate resursele și amplasați-le pe o suprafață de lucru curată și bine luminată:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzneuta • Șervețel pe bază de alcool • Tampon din bumbac sau de tifon • Bandaj adeziv • Container pentru obiecte ascuțite sau containere echivalente care corespund cerințelor locale 	 <p>The illustration shows the following items: a box of Ryzneuta (Ezetimibe 10mg tablets), an adhesive bandage (Bandaj adeziv), a cotton pad (Tampon din bumbac), an alcohol swab (Șervețel pe bază de alcool), and a sharps container (obiecte ascuțite).</p>
<p>3</p>	<p>Deschideți tava blister a seringii îndepărtând capacul.</p> <p>Apucați dispozitivul de siguranță transparent pentru a scoate seringă preumplută din tavă conform indicației.</p> <p>Din motive de siguranță:</p> <ul style="list-style-type: none"> × Nu apucați de piston × Nu apucați de capacul gri al acului. × Nu agitați 	 <p>The illustration shows a hand holding a pre-filled syringe. An arrow points to the transparent safety device on the syringe with the label 'Apucați de aici' (Grasp here).</p>

<p>4</p>	<p>Inspectați medicamentul și seringă preumplută.</p> <p>Asigurați-vă că medicamentul din seringă preumplută este transparent, incolor și lipsit de particule.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Nu utilizați seringă preumplută: <ul style="list-style-type: none"> • dacă medicamentul este tulbure, decolorat sau dacă acesta conține particule, dacă prezintă o componentă crăpată sau ruptă. • dacă a fost scăpată pe jos. • dacă capacul pentru ac de culoare gri lipsește sau dacă nu a fost atașat în siguranță. • dacă data de expirare imprimată pe etichetă a fost depășită. <p>În toate cazurile de mai sus, utilizați o seringă preumplută nouă.</p>	
<h3>Pregătirea locului de injecție</h3>		
<p>5</p>	<p>Alegeți un loc de injecție așa cum se indică în schema din partea dreaptă (zona gri).</p> <p>Puteți efectua injecția în:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coapsă. • Zona abdominală, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului. • Zona exterioară superioară a feselor. • Zona exterioară a brațului. <p>Dacă doriți să utilizați aceeași zonă de injecție (de exemplu, coapsă sau braț), asigurați-vă că nu este același loc de injecție utilizat pentru o injecție anterioară.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Nu injectați în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau în locuri dure la atingere. × Nu injectați în zone cu cicatrici sau vergeturi. 	
<p>6</p>	<p>Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.</p> <p>Curățați locul de injecție cu un șervețel pe bază de alcool. Lăsați pielea să se usuce.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Nu uscați cu un evantai și nu suflați spre pielea curată. × Nu mai atingeți această zonă înainte de injecție. 	

Injecția soluției Ryzneuta

<p>7</p>	<p>Țineți seringă preumplută de dispozitivul de siguranță al acesteia. Scoateți cu atenție capacul gri al acului, fără a-l îndrepta spre corp.</p> <p>Țineți în permanență mâinile la distanță de ac.</p> <ul style="list-style-type: none">× Nu răsuciți și nu îndoiți capacul gri al acului.× Nu țineți seringă preumplută de piston.× Nu puneți la loc capacul gri al acului pe seringă preumplută. Eliminați (casați) capacul gri al acului împreună cu deșeurile menajere sau într-un container pentru obiecte ascuțite.	
<p>8</p>	<p>Prindeți între degete locul de injectare al pacientului pentru a crea o suprafață fermă.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mențineți poziția. Introduceți acul în piele într-un unghi de 45 - 90 de grade. <p>Important: Mențineți pielea prinsă între degete în timpul injectării, pentru a evita injectarea intramusculară, și pentru a nu atinge locul de injectare.</p>	
<p>9</p>	<p>Folosind o presiune lentă și constantă, apăsați pistonul albastru până când atinge capătul.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pistonul trebuie apăsat până la capăt pentru a injecta doza completă.	
<p>10</p>	<p>Odată ce a fost injectată întreaga doză, continuați să apăsați pentru a activa dispozitivul de siguranță.</p> <p>Eliberați ușor degetul mare de pe piston până când dispozitivul de siguranță este activat complet.</p> <ul style="list-style-type: none">• Acul se va retrage automat din piele și va intra în butuc.• Dispozitivul se va bloca în poziție și va acoperi acul.	

	<p>× Nu încercați să apăsați pistonul pentru a expune acul.</p>	
11	<p>Odată ce acul a fost înlăturat, inspectați butucul seringii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă se observă că încă mai există medicament în butucul seringii, aceasta înseamnă că nu s-a administrat doza completă. <p>Examinați locul de injectare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă observați sânge, așezați un tampon din bumbac sau de tifon pe locul de injectare. • Aplicați un bandaj adeziv dacă este necesar. <p>× Nu frecați locul.</p>	
Eliminarea medicamentului Ryzneuta		
12	<p>Introduceți seringă preumplută uzată în containerul pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.</p> <p>× Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.</p>	
13	<p>Atunci când containerul pentru obiecte ascuțite este aproape plin, urmați directivele comunitare sau legile locale privind eliminarea corectă a containerului pentru obiecte ascuțite.</p>	