

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Pre informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, pozri časť 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ryzneuta 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg efbemalenograstímu alfa* v 1 ml injekčného roztoku. Koncentrácia je 20 mg/ml.

*Rekombinantný Fc fúzny proteín ľudského faktora stimulujúceho kolónie granulocytov získaný z bunkovej kultúry cicavcov.

Sila tohto lieku sa nemá porovnávať so silou iného proteínu (pegylovaného alebo nepegylovaného) tej istej terapeutickedy triedy. Pre ďalšie informácie, pozri časť 5.1.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Číry, bezfarebný injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ryzneuta je indikovaná na skrátenie trvania neutropénie a na zníženie incidencie febrilnej neutropénie u dospelých pacientov liečených cytotoxickou chemoterapiou na malígne nádorové ochorenie (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrómov).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Ryzneuta majú začínať a dohliadať na ňu lekári so skúsenosťami v onkológii a/alebo hematológii.

Dávkovanie

Odporúča sa jedna 20 mg dávka (jedna naplnená injekčná striekačka) lieku Ryzneuta na každý cyklus chemoterapie, podaná najmenej 24 hodín po aplikácii cytotoxickéj chemoterapie.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek, sa neodporúča zmena dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ryzneuta u detí neboli doteraz stanovené a nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ryzneuta je určená na subkutánne použitie. Dodáva sa v naplnenej injekčnej striekačke na manuálne podanie.

Injekcie sa majú podať do stehna, brucha, zadku alebo hornej časti ramena.

Pokyny na manipuláciu s liekom pred podaním pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať *in vitro* aj na niektoré nemyeloidné bunky.

Bezpečnosť a účinnosť efbemalenograstímu alfa u pacientov s myelodysplastickým syndrómom, chronickou myelogénnou leukémiou alebo akútnou myeloblastovou leukémiou sa neskúmali. Preto sa u takýchto pacientov nemá používať.

Bezpečnosť a účinnosť efbemalenograstímu alfa sa neskúmali u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky chemoterapie. Tento liek sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej chemoterapie nad rámec stanovených dávkovacích režimov.

Plúcne nežiaduce udalosti

Po podaní G-CSF boli hlásené plúcne nežiaduce reakcie, najmä intersticiálna pneumónia. Pacienti s nedávnou anamnézou pľúcnych infiltrátov alebo pneumónie môžu byť vystavení vyššiemu riziku (pozri časť 4.8).

Výskyt pľúcnych prejavov, ako sú kašeľ, horúčka a dýchavičnosť v spojení s rádiologickými prejavmi pľúcnych infiltrátov, a zhoršenie pľúcnych funkcií spolu so zvýšeným počtom neutrofilov môžu byť predbežnými prejavmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*). Za takýchto okolností sa má podávanie efbemalenograstímu alfa podľa úsudku lekára ukončiť a má sa podať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Glomerulonefritída

U pacientov dostávajúcich G-CSF (napr. filgrastím a pegfilgrastím) bola hlásená glomerulonefritída. Prípady glomerulonefritídy vo všeobecnosti ustúpili po znížení dávky alebo vysadení G-CSF. Odporúča sa monitorovanie prostredníctvom analýzy moču.

Syndróm kapilárneho úniku

Po podaní G-CSF bol hlásený syndróm kapilárneho úniku, ktorý sa vyznačuje hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokonzentráciou. Pacienti, u ktorých sa objavia symptómy syndrómu kapilárneho úniku, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podaní efbemalenograstímu alfa boli hlásené vo všeobecnosti asymptomatické prípady splenomegálie. Po podaní G-CSF boli hlásené prípady ruptúry sleziny vrátane niektorých smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Preto sa má veľkosť sleziny starostlivo monitorovať (napr. klinické vyšetrenie, ultrazvukové vyšetrenie). U pacientov, ktorí hlásia bolesť v ľavej hornej časti brucha alebo bolesť špičky ramena, sa má zvážiť diagnóza ruptúry sleziny.

Trombocytopénia a anémia

Samotná liečba efbemalenograstímom alfa nevylučuje trombocytopéniu a anémiu, pretože sa zachováva plná dávka myelosupresívnej chemoterapie podľa predpísanej schémy. Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hladiny hematokritu. Osobitnú pozornosť treba venovať v prípade podávania jednotlivých alebo kombinovaných chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú závažnú trombocytopéniu.

Kosáčikovitá anémia

U pacientov, ktorí sú nosičmi génu pre kosáčikovitú anémiu alebo majú kosáčikovitú anémiu alebo kosáčikovitým ochorením sa použitie G-CSF spája s krízou kosáčikovitej anémie (pozri časť 4.8). Preto musia lekári pri predpisovaní efbemalenograstímu alfa pacientom s kosáčikovitou vadou alebo kosáčikovitým ochorením postupovať opatrne, pričom lekár by mal pozorne sledovať klinické parametre a laboratórny stav pre možnú súvislosť tohto lieku so zväčšením sleziny a vazookluzívnou krízou.

Leukocytóza

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF, sa pozoroval počet bielych krviniek – WBC $100 \times 10^9/l$ alebo vyšší. Neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa dali priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Takéto zvýšenie počtu bielych krviniek je prechodné, zvyčajne sa pozoruje 24 až 48 hodín po podaní a zodpovedá farmakodynamickým účinkom tohto lieku. V súlade s klinickými účinkami a možnosťou vzniku leukocytózy sa má počas liečby v pravidelných intervaloch kontrolovať počet WBC. Ak po očakávanom nadire počet leukocytov prekročí hodnotu $50 \times 10^9/l$, liek sa má okamžite vysadiť.

Precitlivenosť

U pacientov liečených pomocou G-CSF bola hlásená precitlivenosť vrátane závažných alergických reakcií, ktoré sa vyskytli pri úvodnej alebo následnej liečbe. Efbemalenograstím alfa sa má u pacientov s klinicky významnou precitlivenosťou natrvalo vysadiť. Efbemalenograstím alfa sa nesmie podávať pacientom s precitlivenosťou na efbemalenograstím alfa v anamnéze. Pri použití efbemalenograstímu alfa u pacientov s anamnézou závažných alergických reakcií na iné prípravky G-CSF je potrebné postupovať opatrne, pretože nie je možné vylúčiť riziko skríženej reakcie. Za

takýchto okolností sa má efbemalenograstím alfa podávať podľa úsudku lekára s príslušným posúdením rizík a prínosov. Ak sa vyskytne závažná alergická reakcia, má sa podať vhodná liečba s dôkladným niekoľkodňovým sledovaním pacienta.

Stevensov-Johnsonov syndróm

V súvislosti s liečbou G-CSF sa zriedkavo hlásil Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný. Ak sa u pacienta počas používania efbemalenograstímu alfa rozvinie SJS, liečba efbemalenograstímom alfa sa u tohto pacienta nesmie v žiadnom prípade znovu začať.

Imunogenicita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj tu existuje možnosť imunogenicity. Miera tvorby protilátok proti efbemalenograstímu alfa je vo všeobecnosti nízka. Rovnako ako u iných biologických liekov sú prítomné väzobné protilátky, v súčasnosti sa však nespájajú s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Po podaní G-CSF sa u zdravých osôb a u pacientov s rakovinou hlásila aortitída. Medzi symptómy, ktoré sa vyskytli patrili horúčka, bolesť brucha, malátnosť, bolesť chrbta a zvýšené zápalové markery (napr. c-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov sa aortitída diagnostikovala počítačovou tomografiou (CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF (pozri tiež časť 4.8).

Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc

Po použití niektorých G-CSF (napr. pegfilgrastímu) v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc sa pozorovali myelodysplastický syndróm (MDS) a akútna myeloidná leukémia (AML) (pozri časť 4.8). Pacientov s rakovinou prsníka a pľúc je potrebné sledovať kvôli prejavom a symptómom MDS/AML.

Ďalšie upozornenia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ryzneuta na mobilizáciu krvných progenitorových buniek u pacientov alebo zdravých darcov neboli adekvátne vyhodnotené.

Zvýšená hematopoetická aktivita kostnej drene ako odpoveď na liečbu rastovými faktormi bola spojená s prechodnými pozitívnymi nálezmi na kostných snímkach. Toto by sa malo zohľadniť pri interpretácii výsledkov zobrazovacích vyšetrení kostí.

Sorbitol

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu v každej naplnenej injekčnej striekačke. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 20 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kaučuk - latex

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchý prírodný kaučuk (latex), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na potenciálnu citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na cytotoxickú chemoterapiu sa má efbemalenograstím alfa podávať najmenej 24 hodín po podaní cytotoxickéj chemoterapie a najmenej 14 dní pred ďalšou dávkou chemoterapie. Ukázalo sa, že súbežné použitie lieku Ryzneuta s chemoterapiou (t. j. podanie v ten istý deň) zosilňuje myelosupresiu.

Možné interakcie s inými hematopoetickými rastovými faktormi a cytokínmi sa v klinických štúdiách osobitne neskúmali.

Možnosť interakcie s lítiom, ktoré tiež podporuje uvoľňovanie neutrofilov, nebola osobitne skúmaná. Neexistujú dôkazy, že by takáto interakcia bola škodlivá.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ryzneuta sa nehodnotila u pacientov, ktorí dostávajú chemoterapiu spojenú s oneskorenou myelosupresiou, napr. deriváty nitrózomocoviny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití efbemalenograstímu alfa u tehotných žien. Hoci štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3), Ryzneuta sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní efbemalenograstímu alfa do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Ryzneutou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Efbemalenograstím alfa neovplyvnil reprodukčnú výkonnosť ani plodnosť samcov alebo samíc potkanov pri kumulatívnych týždenných dávkach približne 2,2-násobne vyšších ako je odporúčaná dávka pre ľudí (na základe telesného povrchu) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ryzneuta nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami bola bolesť kostí (veľmi časté $\geq 1/10$). Bolesť chrbta, artralgia a bolesť končatín boli hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Muskuloskeletálna bolesť bola vo všeobecnosti mierna až stredne závažná, prechodná a u väčšiny pacientov sa dala zvládnuť štandardnými analgetikami.

Pri následnej liečbe efbemalenograstímom alfa sa vyskytol závažný angioedém (menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Splenomegália, zvyčajne asymptomatická, je zriedkavá. Po podaní G-CSF bola hlásená ruptúra sleziny vrátane niektorých smrteľných prípadov (pozri časť 4.4).

Pri liečbe efbemalenograstímom alfa sa vyskytli menej často pľúcne nežiaduce reakcie, ako je pľúcny edém. Po podaní G-CSF boli hlásené ďalšie pľúcne nežiaduce reakcie vrátane intersticiálnej pneumónie, pľúcnych infiltrátov a pľúcnej fibrózy. Po podaní G-CSF boli hlásené prípady respiračného zlyhania alebo ARDS, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí sú nositeľmi génu pre kosáčikovitú anémiu alebo s kosáčikovitou anémiou sa použitie G-CSF spája s ojedinelými prípadmi krízy kosáčikovitej anémie (pozri časť 4.4).

U pacientov s rakovinou podstupujúcich chemoterapiu bol po podaní G-CSF hlásený syndróm kapilárneho úniku, ktorý môže byť pri oneskorenej liečbe život ohrozujúci; pozri časť 4.4 a časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť efbemalenograstímu alfa sa vyhodnotila na základe výsledkov klinických skúšaní. Nežiaduce reakcie sú rozdelené do skupín podľa triedy orgánových systémov MedDRA (SOC) a do skupín frekvencie podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce reakcie		
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Infekcie a nákazy			infekcia herpes vírusom ²
Poruchy krvi a lymfatického systému			leukopénia, neutropénia trombocytopenia, anémia, splenomegália
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperglykémia, znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy ¹	závraty, porucha chuti ² , svalová spasticita, periférna neuropatia ² , somnolencia
Poruchy oka			zvýšené slzenie
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo ¹	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev			vaskulitída, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcny edém epistaxa, bolesť orofaryngu, kašeľ, dyspnoe, suchosť nosa
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť ¹ , hnačka ¹ , vracanie ¹	stomatitída, sucho v ústach, dyspepsia, bolesť brucha, dysfágia
Poruchy kože a podkožného tkaniva			alopécia, žihľavka ¹ , alergická dermatitída, vyrážka, dermatitída, erytém, toxická kožná erupcia, makulopapulárna vyrážka, pruritus, ekzém, suchá koža, kožná porucha, angioedém, studený pot, nočné potenie, onychalgia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť kostí	bolesť chrbta, artralgia, bolesť končatiny	myalgia, osteoartropatia, muskuloskeletálny diskomfort, bolesť krku
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia ¹ , únava ¹ , pyrexia ¹	reakcie v mieste vpichu ² , periférny opuch, zimnica, smäd
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšený počet bielych krviniek ¹ , zvýšená alanínaminotransferáza ¹ , zvýšená aspartátaminotransferáza ¹	zvýšený počet neutrofilov, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšená hmotnosť
Kategória frekvencie sa odhadla zo štatistického výpočtu založeného na 488 pacientoch, ktorí dostávali liek Ryzneuta v štyroch klinických skúšaniach. ¹ Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie. ² Zahŕňa viacero pojmov nežiaducich reakcií.			

Opis vybraných nežiaducich reakcií

U pacientov, ktorí dostávali chemoterapiu, sa často pozorovala nevoľnosť, vracanie, hnačka, asténia, únava, pyrexia, závraty a bolesti hlavy.

Po liečbe efbemalenograstimom alfa bol hlásený jeden prípad závažnej žihľavky.

Po liečbe efbemalenograstimom alfa bolo často hlásené zvýšenie počtu bielych krviniek. Po podaní G-CSF bola hlásená leukocytóza (počet bielych krviniek $> 100 \times 10^9/l$); (pozri časť 4.4).

Po podaní efbemalenograstímu alfa po podaní cytotoxickej chemoterapie sa u pacientov bežne pozorovali zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Tieto zvýšenia sú prechodné a vracajú sa na východiskovú hodnotu.

Niektoré nežiaduce reakcie sa v klinických štúdiách efbemalenograstímu alfa zatiaľ nepozorovali, ale všeobecne sa akceptuje, že ich možno pripísať G-CSF a derivátom:

V epidemiologickej štúdii sa u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc po použití niektorých G-CSF v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou pozorovalo zvýšené riziko MDS/AML (pozri časť 4.4).

Po podaní G-CSF boli hlásené reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.4).

Po podaní G-CSF boli hlásené prípady syndrómu kapilárneho úniku, ktorý sa vyznačuje hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Syndróm kapilárneho úniku sa celkovo vyskytoval u pacientov s pokročilým malígnym ochorením, sepsou, pacientov používajúcich viacero chemoterapeutických liekov alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Po podaní G-CSF sa môže vyskytnúť aortitída (pozri časť 4.4).

Po podaní G-CSF sa môže vyskytnúť Stevensov-Johnsonov syndróm, Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza) (pozri časť 4.4).

Po podaní G-CSF sa môže vyskytnúť glomerulonefritída (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U jedného pacienta, ktorému sa podalo 40 mg efbemalenograstímu alfa počas cyklu chemoterapie (20 mg injekcie počas po sebe nasledujúcich dní), sa zaznamenali nežiaduce udalosti, ktoré boli podobné ako u pacientov, ktorí dostávali nižšie dávky efbemalenograstímu alfa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, faktory stimulujúce kolónie, ATC kód: L03AA18

Mechanizmus účinku

Ľudský faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie neutrofilov z kostnej drene.

Farmakodynamické účinky

Efbemalenograstím alfa je rekombinantný fúzny proteín obsahujúci G-CSF spojený reťazcom 16 aminokyselín s Fc doménou ľudského IgG2. V roztoku efbemalenograstím alfa tvorí kovalentne prepojené diméry (disulfidové väzby medzi Fc časťami) a má štruktúru podobnú imunoglobulínu. Efbemalenograstím alfa je forma G-CSF s predĺženým trvaním kvôli zníženému renálnemu klírensu. Efbemalenograstím alfa a iné G-CSF majú identický spôsob účinku, ktorý spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi v priebehu 24 hodín s menším zvýšením počtu monocytov a/alebo lymfocytov.

Neutrofily produkované v reakcii na G-CSF vykazujú normálnu alebo zvýšenú funkciu, čo sa dokazuje testami chemotaktickej a fagocytovej funkcie. Tak ako iné hematopoetické rastové faktory, aj G-CSF preukázal *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endotelové bunky. G-CSF môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek vrátane malígnych buniek a podobné účinky sa môžu *in vitro* prejavovať aj na niektorých nemyeloidných bunkách.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V randomizovanej, placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s karcinómom prsníka sa hodnotil účinok efbemalenograstímu alfa na trvanie neutropénie a výskyt febrilnej neutropénie po podaní chemoterapeutického režimu spojeného s 30 – 40 % mierou febrilnej neutropénie (docetaxel 75 mg/m² a doxorubicín 60 mg/m² každé 3 týždne počas 4 cyklov). Stodvadsaťdva pacientok bolo randomizovaných v pomere 2 : 1, aby dostali buď jednorazovú 20 mg dávku efbemalenograstímu alfa, alebo placebo približne 24 hodín (2. deň) po chemoterapii v 1. cykle. Všetky účastníčky dostali efbemalenograstím alfa v 2. – 4. cykle. Primárny koncový ukazovateľ v podobe priemerného trvania neutropénie 4. stupňa v 1. cykle bol nižší u pacientok randomizovaných na podávanie efbemalenograstímu alfa než u pacientok s placebom (1,3 dňa verus 3,9 dňa, $p < 0,001$), rovnako aj incidencia febrilnej neutropénie (5 % verus 26 %, $p < 0,001$). V súlade so znížením febrilnej neutropénie bola v skupine s efbemalenograstímom alfa v porovnaní s placebom nižšia aj incidencia intravenózneho použitia antiinfekčných látok v 1. cykle (4 % verus 18 %).

V dvoch ďalších randomizovaných, aktívne kontrolovaných štúdiách sa porovnával efbemalenograstím alfa podávaný v dávke 20 mg raz za cyklus s pegfilgrastímom podávaným raz za cyklus ($n = 393$) alebo s filgrastímom podávaným denne ($n = 239$) na skrátenie trvania neutropénie a zníženie incidence febrilnej neutropénie u pacientok s rakovinou prsníka, ktoré dostávali myelosupresívnu chemoterapiu. Pri porovnaní s pegfilgrastímom dostávali pacientky s metastatickým alebo nemetastatickým karcinómom prsníka režim s docetaxelom a cyklofosfamidom. V tejto štúdii bolo priemerné trvanie neutropénie 4. stupňa v 1. cykle v skupine s efbemalenograstímom alfa aj v skupine s pegfilgrastímom 0,2 dňa (rozdiel 0,0 dňa, 95 % IS -0,1, 0,1). Počas celej štúdie bola miera febrilnej neutropénie 3,0 % u pacientok liečených efbemalenograstímom alfa v porovnaní s 0,5 % u pacientok liečených pegfilgrastímom (rozdiel 2,5 %, 95 % IS -7,3 %, 12,4 %). Pri porovnaní s filgrastímom (medián 8 denných dávok) pacientky s nemetastázujúcim karcinómom prsníka dostávali režim s epirubicínom a cyklofosfamidom. V tejto štúdii bolo priemerné trvanie neutropénie 4. stupňa v 1. cykle v skupine s efbemalenograstímom alfa 0,3 dňa a v skupine s filgrastímom 0,2 dňa (medián rozdielu 0,0 dňa, 95 % IS -0,0, 0,0). Počas celej štúdie bola miera febrilnej neutropénie 0,8 % u pacientok liečených efbemalenograstímom alfa v porovnaní s 1,7 % u pacientok liečených filgrastímom (rozdiel -0,8 %, 95 % IS -4 %, 2 %).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Ryzneuta v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe neutropénie indukovanej chemoterapiou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnej injekcii efbemalenograstímu alfa sa maximálna koncentrácia efbemalenograstímu alfa v sére dosahuje 36 hodín [min. – max.: 6 – 96 hodín] po podaní a koncentrácie efbemalenograstímu alfa v sére sa udržiavajú počas obdobia neutropénie po myelosupresívnej chemoterapii.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem sa pohybuje od 395 do 5 679 ml/kg.

Biotransformácia

Očakáva sa, že efbemalenograstím alfa sa bude katabolickými dráhami metabolizovať na malé peptidy.

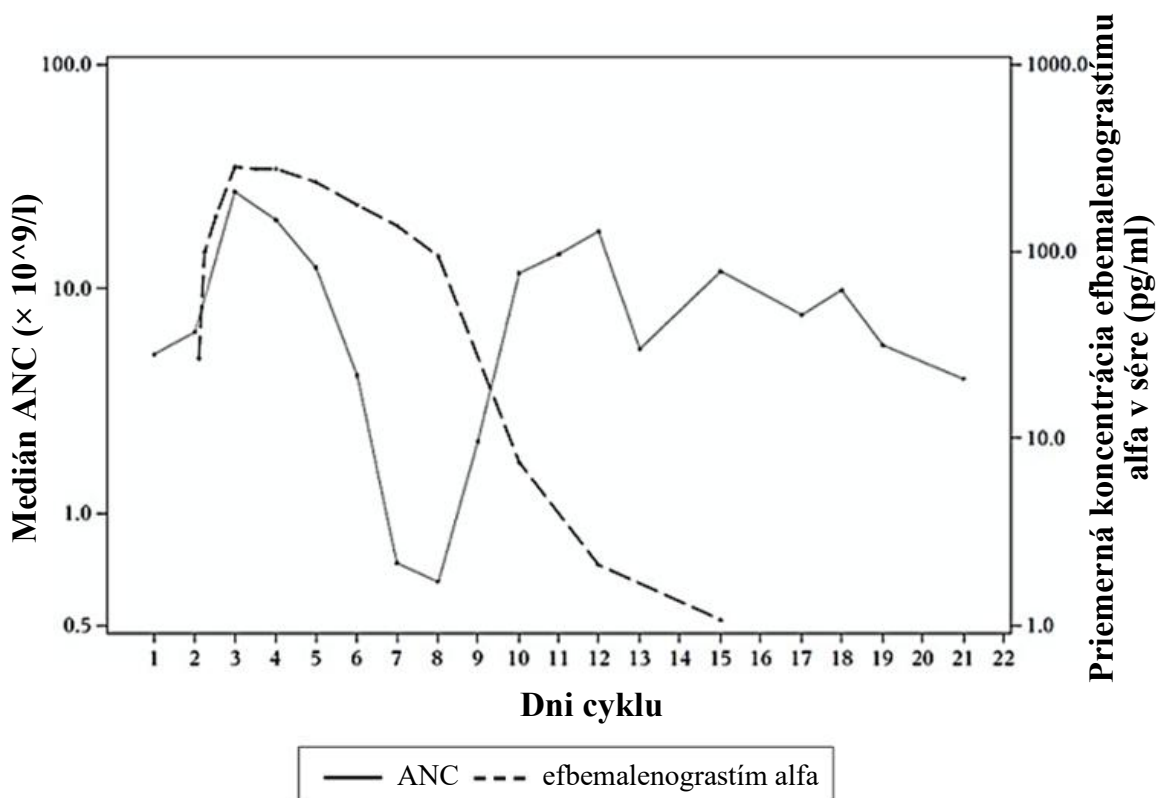
Eliminácia

Efbemalenograstím alfa sa zrejme eliminuje najmä klírensom sprostredkovaným neutrofilmi, ktorý sa pri vyšších dávkach nasycuje. V súlade so samoregulačným mechanizmom klírensu koncentrácia efbemalenograstímu alfa v sére rýchlo klesá na začiatku obnovy neutrofilov (pozri obrázok 1). Polčas sa pohyboval od 19 do 84 hodín po subkutánnej injekcii.

Linearita/nelinearita

Efbemalenograstím alfa vykazoval nelineárnu farmakokinetiku závislú od času v rozsahu dávok 30 až 360 µg/kg.

Obrázok 1: Profil mediánu koncentrácie efbemalenograstímu alfa v sére a absolútneho počtu neutrofilov (ANC) u pacientov liečených chemoterapiou po jednorazovej injekcii 320 µg/kg



Vzhľadom na mechanizmus klírensu sprostredkovaný neutrofilmi sa neočakáva, že by farmakokinetika efbemalenograstímu alfa bola ovplyvnená poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

Obmedzené údaje naznačujú, že farmakokinetika efbemalenograstímu alfa u starších osôb (> 65 rokov) je podobná ako u dospelých.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike efbemalenograstímu alfa u detí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje z konvenčných štúdií toxicity po opakovanom podávaní odhalili očakávané farmakologické účinky vrátane zvýšenia počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie v kostnej dreni, extramedulárnej hematopoézy a zväčšenia sleziny.

U potomkov brezivých potkanov alebo králikov, ktorým sa efbemalenograstim alfa podával subkutánne v kumulatívnych dávkach približne 2,6- a 0,7-násobne vyšších, ako je odporúčaná dávka u ľudí, sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky. Podobné štúdie iných prípravkov G-CSF u králikov preukázali embryo/fetálnu toxicitu (strata embrya) pri kumulatívnych dávkach približne 4-násobne vyšších ako odporúčaná dávka pre človeka, pričom pri vystavení gravidných králikov odporúčanej dávke pre človeka sa toxicita nepozorovala. Štúdie na potkanoch ukázali, že reprodukčná výkonnosť, fertilita, estrálny cyklus dňa medzi párením a koitom a vnútromaternicové prežívanie neboli ovplyvnené subkutánne podávaným efbemalenograstímom alfa. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Trihydrát octanu sodného
Ľadová kyselina octová
Sorbitol (E420)
Polysorbát 20
Kyselina edetová
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Ryzneuta môže byť vystavená izbovej teplote (nie vyššej ako 30 °C) maximálne počas 48 hodín.
Ryzneuta ponechaná pri izbovej teplote dlhšie ako 48 hodín sa musí zlikvidovať.

Neuchovávať v mrazničke. Náhodné vystavenie teplotám pod bodom mrazu na jednorazové obdobie kratšie ako 24 hodín nemá nepriaznivý vplyv na stabilitu Ryzneuty.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s gumovou zátkou, ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom ihly.

Kryt ihly na naplnenej injekčnej striekačke obsahuje suchý prírodný kaučuk (latex) (pozri časť 4.4).

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1 ml injekčného roztoku.

Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím sa musí roztok Ryzneuty vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc. Podat' sa smie len číry a bezfarebný roztok.

Roztok nepretrepávajú. Nadmerné pretrepávanie môže spôsobiť agregáciu efbemalenograstímu alfa, čím sa stane biologicky neúčinným.

Nechajte naplnenú injekčnú striekačku pred podaním stáť pri izbovej teplote približne 30 minút.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1793/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠTÍTOK NA ŠKATULI****1. NÁZOV LIEKU**

Ryzneuta 20 mg injekčný roztok
efbemalenograstím alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg efbemalenograstímu alfa v 1 ml injekčného roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 20, kyselina edetová, voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie

Len na subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajte v mrazničke ani nepretrepávajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1793/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ryzneuta

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE (VANIČKA) PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Ryzneuta 20 mg injekčný roztok
efbemalenograstím alfa

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fisiopharma S.r.l.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ryzneuta 20 mg injekcia
efbemalenograstím alfa
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Subkutánne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ryzneuta 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke efbemalenograstím alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ryzneuta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Ryzneuta
3. Ako používať liek Ryzneuta
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Ryzneuta
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ryzneuta a na čo sa používa

Čo je Ryzneuta a na čo sa používa

Ryzneuta obsahuje liečivo efbemalenograstím alfa. Efbemalenograstím alfa je bielkovina, ktorá sa vyrába v bunkách v laboratóriu. Patrí do skupiny bielkovín nazývaných „cytokíny“ a je veľmi podobná prirodzenej bielkovine vytváranej vašim vlastným telom nazývanej faktor stimulujúci kolónie granulocytov, ktorý sa podieľa na tvorbe bielych krviniek v kostnej dreni. Biele krvinky pomáhajú vášmu telu bojovať proti infekciám, ale chemoterapia môže spôsobiť zníženie množstva bielych krviniek v tele. Ak je počet bielych krviniek príliš nízky, vaše telo nie je schopné bojovať proti baktériám, a to môže zvýšiť riziko infekcií.

Ryzneuta sa používa u dospelých pacientov, ktorí dostávajú lieky proti rakovine známe ako chemoterapia. Ryzneuta sa podáva na:

- skrátenie trvania „neutropénie“ (nízkeho počtu bielych krviniek),
- zníženie pravdepodobnosti výskytu „febrilnej neutropénie“ (nízkeho počtu bielych krviniek s horúčkou).

Neutropénia a febrilná neutropénia môžu byť spôsobené používaním liekov, ktoré ničia rýchlo rastúce bunky, napríklad chemoterapiou.

Ako Ryzneuta účinkuje

Ryzneuta účinkuje tak, že pomáha vašej kostnej dreni vytvárať viac bielych krviniek, a tie zase pomáhajú vášmu telu bojovať proti infekcii.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Ryzneuta

Nepoužívajte Ryzneutu:

- ak ste alergický na efbemalenograstím alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, nepoužívajte liek Ryzneuta. Ak si nie ste istý/á, pred tým, ako použijete liek Ryzneuta sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať liek Ryzneuta, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste nedávno prekonali závažnú infekciu pľúc, mali ste tekutinu v pľúcach, zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) alebo abnormálnu RTG snímku hrudníka (infiltrácia pľúc),
- máte zmenený krvný obraz (napríklad zvýšený počet bielych krviniek alebo anémiu) alebo nízky počet krvných doštičiek, čo znižuje schopnosť vašej krvi zrážať sa – lekár vás možno bude chcieť sledovať pozornejšie,
- máte kosáčikovitú anémiu – lekár môže váš stav sledovať pozornejšie,
- máte alergiu na latex – kryt ihly na injekčnej striekačke môže spôsobiť závažné alergické reakcie.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý/á), predtým, ako použijete Ryzneutu sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Počas liečby liekom Ryzneuta dávajte pozor na nasledujúce prejavy a príznaky:

- nízky krvný tlak, ako sú slabosť a závraty, ťažkosti s dýchaním, opuch tváre, červená a začervenaná koža, kožná vyrážka a svrbenie kože – môžu byť prejavmi alergickej reakcie,
- kašeľ, horúčka a ťažkosti s dýchaním – môžu byť prejavmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS),
- opuch alebo edém, menej časté močenie, ťažkosti s dýchaním, opuch žalúdka a pocit plnosti a celkovo pocit únavy – môžu byť prejavmi syndrómu kapilárneho úniku (stav, pri ktorom dochádza k úniku tekutiny z malých krvných ciev),
- bolesť v ľavej hornej časti brucha alebo bolesť na špičke ramena – môžu byť prejavom problémov so slezinou (splenomegália, prasknutie sleziny),
- horúčka, bolesť žalúdka, celkový pocit nepohody, bolesť chrbta – môžu byť prejavmi zápalu aorty.

Ak spozorujete niektorý z uvedených prejavov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie.

Kontroly krvi a moču

Lekár vám bude pravidelne kontrolovať krv a moč – pretože lieky ako Ryzneuta môžu poškodiť malé filtre (glomeruly) vo vnútri obličiek.

Riziko rakoviny krvi

Ak máte rakovinu krvi, ako je CML, AML alebo MDS, alebo je pravdepodobné, že sa u vás rakovina krvi rozvinie, nemali by ste dostávať Ryzneutu, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak liek prestane správne účinkovať

Ak tento liek prestane účinkovať tak, ako by mal, lekár bude pátrať po príčinách. Môže to znamenať, že sa u vás vytvorili protilátky, ktoré bránia správne účinku lieku.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože zatiaľ nie je známe, či je v tejto vekovej skupine bezpečný a účinný.

Iné lieky a Ryzneuta

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Tehotenstvo

Používanie lieku Ryzneuta počas tehotenstva sa neodporúča. Mohlo by dôjsť k ohrozeniu vášho nenarodeného dieťaťa. Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Antikoncepcia u žien

Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, musia počas používania lieku Ryzneuta používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či Ryzneuta prechádza do materského mlieka. Informujte svojho lekára, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Lekár vám potom pomôže rozhodnúť sa, či prestať dojčiť, alebo či prestať používať Ryzneutu, pričom zváži prínos dojčenia pre dieťa a prínos Ryzneuty pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ryzneuta nemá žiadny alebo má veľmi malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje či stroje.

Ryzneuta obsahuje sorbitol (E420), sodík a latex

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu v každej 20 mg dávke.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 20 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchý prírodný kaučuk (latex), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

3. Ako používať liek Ryzneuta

Ako sa Ryzneuta podáva

Vždy používajte Ryzneutu presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek sa podáva vo forme injekcie pod kožu (subkutánnej injekcie).

Samopodanie injekcie lieku Ryzneuta

Váš lekár môže rozhodnúť, že pre vás bude vhodnejšie, ak si injekciu lieku Ryzneuta budete podávať sami. Lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako si injekciu sami máte podať. Nepokúšajte sa o samopodanie injekcie, ak ste neboli riadne zaškolení.

Podrobné pokyny na samopodanie injekcie lieku Ryzneuta nájdete v časti na konci tejto písomnej informácie.

Liek Ryzneuta nepretrepávajte silno, pretože by to mohlo ovplyvniť jeho účinnosť.

Koľko a ako často sa Ryzneuta podáva

Odporúčaná dávka je jedna 20 mg injekcia, ktorá sa podáva na konci každého cyklu chemoterapie – najmenej 24 hodín po poslednej dávke chemoterapie v danom cykle.

Ak použijete viac Ryzneuty, ako máte

Môžete pozorovať podobné nežiaduce účinky ako pri použití odporúčanej dávky. Ak použijete viac Ryzneuty, ako máte, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Ryzneutu

Ak si podávate injekciu sami a zabudli ste si podať dávku lieku Ryzneuta, mali by ste sa obrátiť na svojho lekára, aby ste sa dohodli, kedy si máte podať ďalšiu dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa používania tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, povedzte to svojmu lekárovi.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky

Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás objaví niektorý z nasledujúcich príznakov.

- Reakcie, ako sú závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie a angioedému (vyrážka, slabosť, pokles krvného tlaku, ťažkosti s dýchaním, opuch tváre).
- Bolesť v ľavej hornej časti brucha alebo bolesť ľavého ramena môžu byť príznakmi zväčšenej sleziny a jej ruptúry (natrhnutia), ktorá môže byť smrteľná.
- Kašeľ, sťažené alebo bolestivé dýchanie, úzkosť a nepokoj môžu byť prejavmi pľúcnych ochorení, ako je pľúcny edém, intersticiálna pneumónia, pľúcne infiltráty, pľúcna fibróza, respiračné zlyhanie a syndróm akútnej respiračnej tiesne.
- Opuch alebo edém, ktorý môže byť spojený s menej častým močením, ťažkosťami s dýchaním, opuchom brucha a pocitom plnosti a celkovým pocitom únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú rýchlo. Môže ísť o príznaky syndrómu kapilárneho úniku, ktorý spôsobuje únik krvi z malých ciev do vášho tela a vyžaduje si naliehavú lekársku pomoc.

Ďalšie vedľajšie účinky**Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)**

- bolesť kostí

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť chrbta, kĺbov, končatín
- pocit choroby (nevoľnosť)
- vracanie
- hnačka
- únava
- pocit slabosti alebo celkovej nevoľnosti
- horúčka
- vertigo
- bolesť hlavy
- zmeny v krvných testoch:
 - vysoká hladina bielych krviniek
 - vysoká hladina alanínaminotransferázy (ALT)
 - vysoká hladina aspartátaminotransferázy (AST)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcia herpes vírusom
- strata chuti do jedla
- závraty
- porucha chuti

- svalové kŕče
- pocit necitlivosti, brnenia, pálenia (periférna neuropatia)
- ospalosť
- slzenie očí
- rýchle búšenie srdca
- návaly tepla
- vaskulitída (zápal ciev v koži)
- suchý nos, krvácanie z nosa
- bolesť v ústach alebo hrdle
- kašeľ
- ťažkosti s dýchaním
- zápal sliznice úst (stomatitída)
- sucho v ústach
- problémy s trávením (napr. pálenie záhy)
- bolesť brucha
- problémy s prehĺtaním
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- kožné reakcie, ako sú vyrážka, svrbenie, žihľavka, červené škvrny, pľuzgiere, papuly, ekzém, suchá koža
- studený pot
- nočné potenie
- bolesť nechťov
- bolesť svalov
- bolesť krku
- reakcie v mieste vpichu vrátane začervenania, bolesti a svrbenia v mieste vpichu
- zadržiavanie tekutín spôsobujúce opuchy dolných končatín alebo rúk (periférne opuchy)
- zimnica
- smäd
- zvýšená hmotnosť
- zmeny v krvných testoch:
vysoká hladina neutrofilov (typ bielych krviniek)
nízka hladina neutrofilov
nízka hladina bielych krviniek
nízka hladina hemoglobínu (anémia)
nízka hladina krvných doštičiek
vysoká hladina cukru v krvi
vysoká hladina kreatinínu (ukazovateľ funkcie obličiek)
vysoká hladina gama glutamyltransferázy (pečeňový enzým)

Vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri podobných liekoch, ale zatiaľ nie pri lieku Ryzneuta

- poruchy krvi (myelodysplastický syndróm [MDS] alebo akútna myeloidná leukémia [AML]),
- kosáčikovité krízy u pacientov s kosáčikovitou anémiou,
- zápal aorty (veľkej cievy, ktorá rozvádza krv zo srdca do tela),
- Stevensov-Johnsonov syndróm, ktorý sa môže prejaviť ako červenkasté terčovité alebo kruhové škvrny často s centrálnymi pľuzgiermi na trupe, olupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a v očiach a môže mu predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke,
- Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza), ktorý sa prejavuje slivkovo sfarbenými, vyvýšenými, bolestivými léziami na končatinách a niekedy na tvári a krku s horúčkou. Úlohu však môžu zohrávať aj iné faktory,
- poškodenie malých filtrov vo vnútri obličiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Ryzneuta

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku injekčnej striekačky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Ryzneutu môžete vybrať z chladničky a uchovávať pri izbovej teplote (nie vyššej ako 30 °C) najdlhšie 2 dni. Po vybratí lieku Ryzneuta z chladničky a dosiahnutí izbovej teploty (nie vyššej ako 30 °C) sa musí byť použitý do 2 dní, alebo zlikvidovať.

Neuchovávať v mrazničke. Ryzneuta sa môže použiť, ak sa náhodne zmrazí na jednorazové obdobie kratšie ako 24 hodín.

Prednaplnenú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo sú v ňom častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ryzneuta obsahuje

- Liečivo je efbemalenograstím alfa. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg efbemalenograstímu alfa v 1 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú octan sodný trihydrát, ľadová kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 20, kyselina edetová (EDTA) a voda na injekcie. Pozri časť 2. „Ryzneuta obsahuje sorbitol (E420), sodík a latex.“

Ako vyzerá Ryzneuta a obsah balenia

Ryzneuta je číry, bezfarebný injekčný roztok (injekcia) v sklenenej naplnenej injekčnej striekačke (20 mg/1 ml) s pripevnenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom ihly.

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Fisiopharma S.r.l.

Nucleo Industriale

Palomonte, SA, 84020, Taliansko

Výrobca

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 1-2,

D-73614 Schorndorf, Nemecko

Eurofins PHAST GmbH

Kardinal-Wendel-Strasse 16,

Homburg, Saarland, 66424, Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Deutschland

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27.
D-01309 Dresden
Telefon: +49 351 3363-3
Telefax: +49 351 3363-440
E-Mail: info@apogepha.de

Österreich

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

RYZNEUTA – Pokyny na použitie

Pokyny na použitie Ryzneuta 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke efbemalenograstím alfa Injekcia na subkutánne použitie

V tejto písomnej informácii pre používateľa sú uvedené informácie o tom, ako si injekčne podať liek Ryzneuta – prečítajte si všetky pokyny ešte predtým, ako začnete používať Ryzneutu.

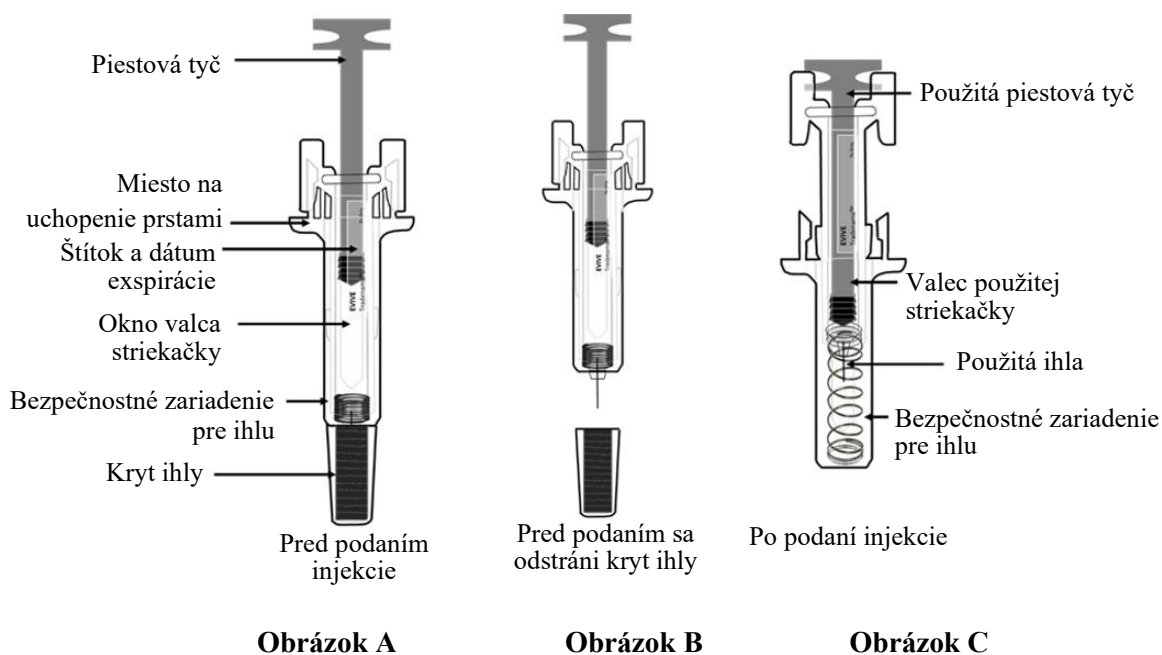
Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sami, pokiaľ ste neboli zaškolení lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom. Ak máte otázky týkajúce sa spôsobu podávania injekcie, požiadajte o pomoc svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Ako vyzerá naplnená injekčná striekačka Ryzneuta

Obrázok A: Nová injekčná striekačka s nasadeným krytom ihly

Obrázok B: Nová injekčná striekačka s odstráneným krytom ihly

Obrázok C: Použitá injekčná striekačka s aktivovaným bezpečnostným zariadením



Dôležité: pred začatím podávania injekcie

- Ryzneuta je určená len na podkožnú injekciu (injekcia sa podáva priamo do tukovej vrstvy pod kožou).
- Ryzneutu uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nechajte injekčnú striekačku pred podaním stáť pri izbovej teplote približne 30 minút.
- Ihla je zakrytá sivým krytom ihly, ktorý sa musí pred podaním injekcie odstrániť (pozri **obrázok B**).
- Kryt ihly obsahuje suchý prírodný kaučuk (latex). Ryzneutu nesmiete používať, ak ste alergickí na latex.
- Naplnená injekčná striekačka má bezpečnostné zariadenie na ihlu, ktoré sa po podaní injekcie aktivuje, aby zakrylo ihlu. Bezpečnostné zariadenie na ihlu pomôže zabrániť neúmyselnému poraneniu ihlou (pozri **obrázok C**).

- Použité injekčné striekačky hneď po podaní injekcie vyhodíte do jednorazovej nádoby na ostré predmety odolnej voči prepichnutiu. Pozrite si časť „Likvidácia Ryzneuty“ na konci pokynov na použitie.

Upozornenia:

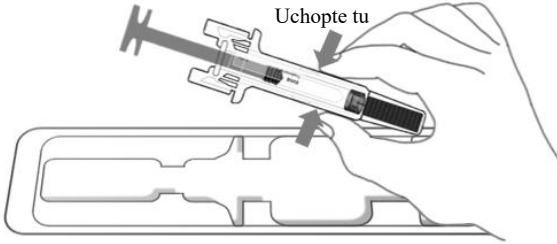
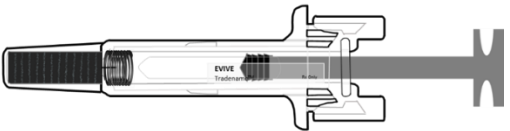
- × Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na štítku naplnenej injekčnej striekačky.
- × Naplnenú injekčnú striekačku nepretrepávajte.
- × Naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte opakovane.
- × Neodstraňujte sivý uzáver ihly z naplnenej injekčnej striekačky, kým nie ste pripravený/á na podanie injekcie.
- × Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak je škatuľa otvorená alebo poškodená.
- × Neuchopujte piestovú tyč.
- × Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch. Naplnená injekčná striekačka môže byť prasknutá, aj keď prasklinu nevidíte. Použite novú naplnenú injekčnú striekačku.
- × Pred podaním injekcie nenasúvajte priehľadné bezpečnostné zariadenie na ihlu. Tým sa priehľadné bezpečnostné zariadenie „aktivuje“ alebo zablokuje. Ak je zariadenie už zablokované, použite inú naplnenú injekčnú striekačku, ktorá nebola aktivovaná a je pripravená na použitie.

Materiál potrebný na podanie injekcie:

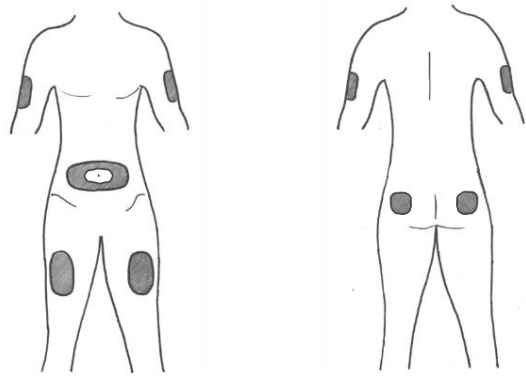
- Jedna naplnená injekčná striekačka Ryzneuta
- Alkoholový tampón
- Vatová guľka alebo gázový tampón
- Lepiaca náplast
- Nádoba na likvidáciu ostrých predmetov – pozri časť „Likvidácia Ryzneuty“ na konci týchto pokynov.

Príprava Ryzneuty na podanie injekcie

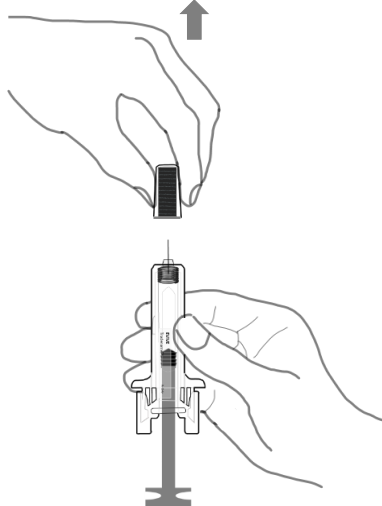
1.	Škatuľu s Ryzneutou vyberte z chladničky. Vyberte zásobník na injekčnú striekačku zo škatule a položte ho na čistú, rovnú pracovnú plochu. Nechajte injekčnú striekačku pred podaním stáť približne 30 minút pri izbovej teplote. × Injekčnú striekačku nezahrievajte pomocou zdroja tepla ani ju nenechávajte na priamom slnečnom svetle.
2.	Zhromaždite všetok materiál a položte ho na čistú, dobre osvetlenú pracovnú plochu: • Ryzneuta • Alkoholová utierka • Vatová guľka alebo gázový tampón • Lepiaca náplast • Nádoba na likvidáciu ostrých predmetov alebo podobné nádoby, ktoré spĺňajú miestne požiadavky 

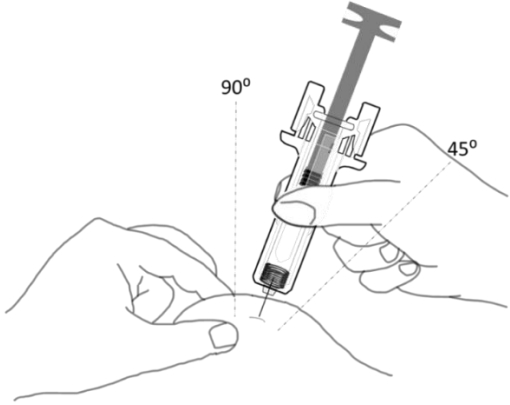
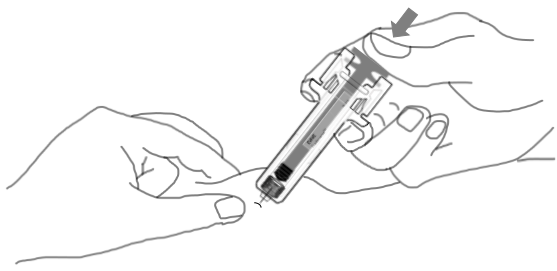
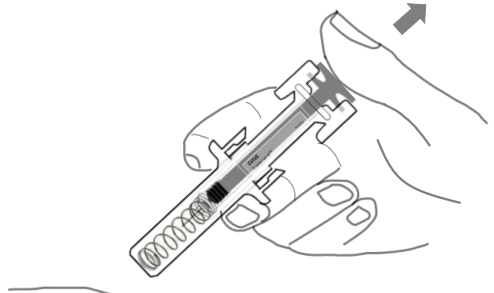
3.	Otvorte vaničku na injekčnú striekačku odklopením krytu zásobníka. Uchopte priehľadné bezpečnostné zariadenie pre ihly a vyberte naplnenú injekčnú striekačku zo zásobníka podľa obrázka. Z bezpečnostných dôvodov: × Nechytajte za piestovú tyč. × Nechytajte za sivý kryt ihly. × Nepretrepávajte. × Neodstraňujte kryt z injekčnej striekačky, kým nie ste pripravení podať injekciu.	
4.	Skontrolujte liek a naplnenú injekčnú striekačku. Uistite sa, že liek v naplnenej injekčnej striekačke je číry, bezfarebný a bez častíc. × Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku: • ak je liek zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje častice, ak sa niektorá časť zdá byť prasknutá alebo zlomená. • ak spadla. • ak sivý kryt ihly chýba alebo nie je pevne pripevnený. • ak uplynul dátum expirácie uvedený na štítku. Vo všetkých uvedených prípadoch použite novú naplnenú injekčnú striekačku.	

Príprava miesta vpichu

5.	Vyberte si miesto vpichu, ako je znázornené na obrázku vpravo (sivá oblasť). Môžete použiť: • stehno, • oblasť brucha, okrem 5 cm oblasti okolo pupka, • hornú vonkajšiu časť zadku (iba ak vám injekciu podáva niekto iný), • vonkajšiu časť ramena (iba ak vám injekciu podáva niekto iný). Ak chcete použiť tú istú oblasť vpichu (napríklad stehno alebo rameno), uistite sa, že to nie je v tom istom mieste vpichu, ktoré ste použili pri predchádzajúcej injekcii. × Nepodávajte injekciu do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo tvrdá. × Nepodávajte injekciu do oblastí s jazvami alebo striami.	
6.	Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou. Miesto vpichu očistite alkoholovou utierkou. Nechajte pokožku vyschnúť. × Na čistú pokožku nefúkajte ani ju neovievajte. × Pred podaním injekcie sa tejto oblasti už nedotýkajte.	

Injekčné podanie Ryzneuty

7.	Naplnenú injekčnú striekačku držte za poistku injekčnej striekačky. Opatrne stiahnite sivý kryt ihly smerom od tela. Ruky držte vždy mimo dosahu ihly. × Neotáčajte ani neohýbajte sivý kryt ihly. × Naplnenú injekčnú striekačku nedržte za piestovú tyč. × Sivý kryt ihly nenasadzujte späť na naplnenú injekčnú striekačku. Sivý kryt ihly zlikvidujte (vyhodte) do bežného odpadu alebo do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.	
-----------	--	--

8.	Stlačením vytvorte kožnú riasu v mieste vpichu injekcie, aby sa vytvoril pevný povrch. • Držte kožu stlačenú. Vpichnete ihlu do kože pod uhlom 45 až 90 stupňov. Dôležité: Počas podávania injekcie držte kožu stlačenú, aby ste sa vyhli intramuskulárnej injekcii, a nedotýkajte sa miesta vpichu.	
9.	Pomalým a konštantným tlakom tlačte modrú piestovú tyč, kým nedosiahne dno. • Na vstreknutie celej dávky je potrebné úplne stlačiť piestovú tyč.	
10.	Po podaní celej dávky pokračujte v stláčaní, aby ste aktivovali bezpečnostné zariadenie. Pomaly uvoľnite palec z piestovej tyče, kým sa bezpečnostné zariadenie úplne neaktivuje. • Ihla sa automaticky vytiahne z kože naspäť do valca. • Zariadenie sa uzamkne v polohe a chráni ihlu. × Nepokúšajte sa zatlačiť na piestovú tyč, aby ste odhalili ihlu.	
11.	Po odstránení ihly skontrolujte kryt injekčnej striekačky. • Ak to vyzerá, že liek je stále v injekčnej striekačke, znamená to, že nebola podaná celá dávka. Preskúmajte miesto vpichu. • Ak sa objaví krv, pritlačte na miesto vpichu vatovú guľku alebo gázový tampón. • V prípade potreby použite lepiacu náplasť. × Neotierajte miesto vpichu. Každú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu. Ak máte akékoľvek problémy, požiadať o pomoc a radu svojho lekára alebo zdravotnú sestru.	

Likvidácia Ryzneuty

12.

Použitú naplnenú injekčnú striekačku ihneď po použití vložte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

Použité injekčné striekačky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

- × Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.



13.

Použitá injekčná striekačka by sa mala zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.