

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ryzneuta 20 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg efbemalenograstima alfa* v 1 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 20 mg/ml.

* Rekombinantni človeški fuzijski protein Fc granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja, pridobljen iz celične kulture sesalcev.

Jakost tega zdravila se ne sme primerjati z jakostjo drugega proteina (pegiliranega ali nepegiliranega) iz iste terapevtske skupine. Za več informacij glejte poglavje 5.1.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra brezbarvna raztopina za injiciranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ryzneuta je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in zmanjšanje pojavnosti febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo zaradi malignih bolezni (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ryzneuta morajo uvesti in spremljati zdravniki z izkušnjami v onkologiji in/ali hematologiji.

Odmerjanje

Za vsak cikel kemoterapije je priporočeni odmerek 20 mg (ena napolnjena injekcijska brizga) zdravila Ryzneuta, ki se daje najmanj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro, vključno z bolniki z ledvično odpovedjo, sprememba odmerka ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ryzneuta pri otrocih še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ryzneuta je namenjeno subkutani uporabi. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi za ročno dajanje.

Zdravilo je treba injicirati v stegno, trebuh, zadnjico ali nadlaket.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Rast malignih celic

Granulocitni kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF) lahko spodbuja rast mieloičnih celic *in vitro*, podobne učinke pa so *in vitro* opazili tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah.

Varnosti in učinkovitosti efbemalenograstima alfa niso preučevali pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, kronično mieloično levkemijo ali akutno mieloično levkemijo, zato se pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Varnosti in učinkovitosti efbemalenograstima alfa niso preučevali pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo z velikimi odmerki. To zdravilo se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije, ki presega uveljavljene režime odmerjanja.

Neželeni učinki na pljuča

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih reakcijah na pljučih, zlasti intersticijski pljučnici. Bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice so lahko izpostavljeni večjemu tveganju (glejte poglavje 4.8).

Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja ob hkratnih radioloških znakih pljučnih infiltratov in poslabšanje pljučne funkcije skupaj s povečanjem števila nevtrofilcev sta lahko preliminarna znaka sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Po presoji zdravnika je treba v takih primerih efbemalenograstim alfa prenehati dajati in poskrbeti za ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so dobivali G-CSF (npr. filgrastim in pegfilgrastim), so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno je glomerulonefritis izvenel po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja G-CSF. Priporočljivo je spremljanje laboratorijskih izvidov urina.

Sindrom kapilarne prepustnosti

Po uporabi G-CSF so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokonzracija. Bolnike, pri katerih se razvijejo simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, je treba natančno spremljati in jim nuditi standardno simptomatsko zdravljenje, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Po uporabi efbemalenograstima alfa so poročali o splošno asimptomatskih primerih splenomegalije. Po uporabi G-CSF so poročali o primerih ruptur vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pozorno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo ruptur vranice moramo misliti pri bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali na vrhu leve rame.

Trombocitopenija in anemija

Zdravljenje s samim efbemalenograstimom alfa ne izključuje trombocitopenije in anemije, ker se mielosupresivna kemoterapija s polnim odmerkom vzdržuje po predpisani shemi. Priporočljivo je redno spremljanje števila trombocitov in vrednosti hematokrita. Posebna previdnost je potrebna med uporabo posameznih kemoterapevtikov ali njihovih kombinacij, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Srpastocelična anemija

Pri bolnikih z lastnostmi srpastih celic ali srpastocelično anemijo je bila uporaba G-CSF povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.8). Zato morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo efbemalenograstim alfa bolnikom z lastnostmi srpastih celic ali s srpastocelično anemijo, spremljati morajo ustrezne klinične parametre in laboratorijski status in biti pozorni na morebitno povezavo tega zdravila z zvečanjem vranice in vazookluzivno krizo.

Levkocitoza

Pri bolnikih, ki so dobili G-CSF, so opazili število belih krvničk, ki je enako $100 \times 10^9/l$ ali večje. O neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze, niso poročali. Tako povečanje števila belih krvničk je prehodno, običajno ga opazimo od 24 do 48 ur po uporabi zdravila in se sklada s farmakodinamskimi učinki tega zdravila. Zaradi kliničnih učinkov in možnosti levkocitoze je treba med zdravljenjem redno spremljati število belih krvničk. Če število levkocitov po pričakovanem minimumu preseže $50 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje s tem zdravilom nemudoma prekiniti.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki se zdravijo z G-CSF, so poročali o preobčutljivosti, vključno z resnimi alergijskimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje z efbemalenograstimom alfa dokončno prekiniti. Efbemalenograstima alfa se ne daje bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na efbemalenograstim alfa. Previdnost je potrebna, če se efbemalenograstim alfa daje bolnikom z anamnezo resnih alergijskih reakcij na druge G-CSF, saj ni mogoče izključiti tveganja navzkrižne reaktivnosti. V takih primerih je treba efbemalenograstim alfa dajati po presoji zdravnika z ustrežno oceno razmerja med tveganji in

koristmi. V primeru resne alergijske reakcije je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje in pazljivo spremljanje bolnika še nekaj dni.

Stevens-Johnsonov sindrom

V povezavi z zdravljenjem z G-CSF so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je lahko smrtno nevaren ali smrten. Če se je pri bolniku ob uporabi efbemalenograstim alfa pojavil SJS, se pri tem bolniku nikoli več ne sme ponovno uvesti zdravljenja z efbemalenograstimom alfa.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti efbemalenograstimu alfa je na splošno nizka. Vezavna protitelesa se po pričakovanjih pojavijo pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezovali z nevtralizacijskim delovanjem.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povečane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali z računalniško tomografijo (CT), na splošno pa je izzvenel po ukinitvi G-CSF (glejte tudi poglavje 4.8).

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke ali pljučnim rakom

Pri uporabi nekaterih G-CSF (npr. pegfilgrastima) skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo sta bila pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč opažena mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mieloična levkemija (AML) (glejte poglavje 4.8). Bolnike z rakom dojke in rakom pljuč je treba spremljati za znake in simptome MDS/AML.

Druga opozorila

Varnost in učinkovitost zdravila Ryzneuta za mobilizacijo matičnih krvotvornih celic pri bolnikih ali zdravih darovalcih nista bili primerno ovrednoteni.

Večja hematopoetska dejavnost kostnega mozga v odzivu na terapijo z rastnim faktorjem je bila povezana s prehodno nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov slikanja kosti.

Sorbitol

Vsaka napolnjena brizga s tem zdravilom vsebuje 50 mg sorbitola. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 20-mg odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Kavčuk – lateks

Pokrovček za iglo napolnjene injekcijske brizge vsebuje suh naravni kavčuk (lateks), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možne občutljivosti hitro delečih se mieloičnih celic na citotoksično kemoterapijo je treba efbemalenograstim alfa uporabiti vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji in najmanj 14 dni pred naslednjim odmerkom kemoterapije. Sočasna uporaba zdravila Ryzneuta in kemoterapije (tj. na isti dan) okrepi mielosupresijo.

Možnih interakcij z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih niso posebej raziskovali.

Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki tudi pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo tako medsebojno delovanje škodljivo.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Ryzneuta pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, na primer nitrozouree, niso ovrednotili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi efbemalenograstima alfa pri nosečnicah ni. Čeprav študije na živalih niso pokazale škodljivega vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3), zdravila Ryzneuta ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju efbemalenograstima alfa v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Ryzneuta, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Efbemalenograstim alfa ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic pri kumulativnih tedenskih odmerkih, ki so približno 2,2-krat večji od priporočenega odmerka pri ljudeh (na podlagi telesne površine) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ryzneuta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila bolečina v kosteh (zelo pogosti ($\geq 1/10$)). O bolečini v hrbtu, artralgiji in bolečini v udu so poročali pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Mišično-skeletna bolečina je bila na splošno blaga do zmerna, prehodna in jo je bilo pri večini bolnikov mogoče obvladati s standardnimi analgetiki.

Med nadaljnjem zdravljenju z efbemalenograstimom alfa se je pojavil angioedem (občasni [$\geq 1/1000$ do $< 1/100$]).

Občasen neželen učinek je splenomegalija, ki je običajno asimptomatska. Po uporabi G-CSF so poročali o rupturi vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju z efbemalenograstimom alfa je prišlo do občasnih neželenih učinkov na pljučih, kot je pljučni edem. Po uporabi G-CSF so poročali o drugih neželenih učinkih na pljučih, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnimi infiltrati in pljučno fibrozo. Po uporabi G-CSF so poročali o dihalni odpovedi ali ARDS, ki sta lahko smrtna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z lastnostmi srpastih celic ali srpastocelično anemijo je bila uporaba G-CSF povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z rakom, ki so prejeli kemoterapijo po uporabi G-CSF, so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če ni zdravljeno takoj; glejte poglavje 4.4 in spodnje poglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost efbemalenograstima alfa so ocenili na osnovi rezultatov kliničnih preskušanj. Neželeni učinki so razvrščeni v skupine glede na organske sisteme po MedDRA (SOC) in skupine pogostnosti z naslednjo konvencijo: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem MedDRA	Neželeni učinki		
	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)
Infekcijske in parazitske bolezni			okužba s herpesom ²
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, splenomegalija
Presnovne in prehranske motnje			hiperglikemija, zmanjšan tek
Bolezni živčevja		glavobol ¹	omotica, motnja okusa ² , spastičnost mišic, periferna nevropatija ² , somnolenca
Očesne bolezni			povečano solzenje
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica ¹	
Srčne bolezni			tahikardija, palpitacije
Žilne bolezni			vaskulitis, zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučni edem, epistaksa, orofaringealna bolečina, kašelj, dispneja, suh nos
Bolezni prebavil		navzea ¹ , driska ¹ , bruhanje ¹	stomatitis, suha usta, dispepsija, bolečina v trebuhu, disfagija
Bolezni kože in podkožja			alopecija, urtikarija ¹ , alergijski dermatitis, izpuščaj, dermatitis, eritem, toksična kožna erupcija, makulopapularni izpuščaj, srbenje, ekcem, suha koža, kožne motnje, angioedem, hladen pot, nočno potenje, bolečina v nohtih
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v kosteh	bolečina v hrbtu, artralgijska bolečina v udu	mialgija, osteoartropatija, mišično-skeletno neudobje, bolečina v vratu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija ¹ , utrujenost ¹ , zvišana telesna temperatura ¹	reakcije na mestu injiciranja ² , periferne otekline, mrzlica, žeja
Preiskave		povečano število belih krvnih celic ¹ , povečana vrednost alanin-aminotransferaze ¹ , povečana vrednost aspartat-aminotransferaze ¹	povečano število nevtrofilcev, povečana vrednost kreatinina v krvi, povečana vrednost gama-glutamilttransferaze, povečana telesna masa
Kategorijo pogostnosti so ocenili s statističnim izračunom na osnovi podatkov 488 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ryzneuta v štirih kliničnih preskušanjih.			
¹ Glejte spodnje poglavje „Opis izbranih neželenih učinkov” spodaj.			
² Vključuje več izrazov, vključenih v neželene učinke.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo, so pogosto opazili navzeo, bruhanje, drisko, astenijo, utrujenost, povišano telesno temperaturo, vrtoglavico in glavobol.

Po zdravljenju z efbemalenograstimom alfa so poročali o enem primeru resne urtikarije.

Po zdravljenju z efbemalenograstimom alfa so pogosto poročali o povečanem številu belih krvnih celic. Po uporabi G-CSF so poročali o levkocitozi (število levkocitov $> 100 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so po citotoksični kemoterapiji prejeli efbemalenograstim alfa, so pogosto opazili povečanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST). Ta zvišanja so prehodna in se vrnejo na izhodiščne vrednosti.

V kliničnih študijah efbemalenograstima alfa še niso opazili nekaterih neželenih učinkov, za katere na splošno velja, da so povezani z G-CSF in njihovimi derivati:

V epidemiološki študiji so opazili mielodisplastični sindrom (MDS) in akutno mieloično levkemijo (AML), povezano z uporabo nekaterih G-CSF skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi G-CSF so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi G-CSF so poročali o primerih sindroma kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokonzracija. Sindrom kapilarne prepustnosti se je običajno pojavil pri bolnikih z napredovalo maligno boleznijo ali sepsom, bolnikih, ki uporabljajo več sočasnih kemoterapevtikov, ali bolnikih na aferezi (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi G-CSF lahko pride do aortitisa (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi G-CSF se lahko razvije Stevens-Johnsonov sindrom ali Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza) (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi G-CSF lahko pride do glomerulonefritisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

En bolnik, ki je prejel 40 mg efbemalenograstima alfa med ciklom kemoterapije (injiciranje 20 mg v zaporednih dneh), je poročal o neželenih dogodkih, ki so bili podobni kot pri bolnikih, ki so prejeli manjše odmerke efbemalenograstima alfa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji; oznaka ATC: L03AA18

Mehanizem delovanja

Človeški granulocitni kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF) je glikoprotein, ki uravnava nastajanje in sproščanje nevtrofilcev iz kostnega mozga.

Farmakodinamični učinki

Efbemalenograstim alfa je rekombinantni fuzijski protein, ki vsebuje G-CSF, 16 aminokislinski povezovalc in del Fc v človeškem IgG2. Efbemalenograstim alfa v raztopini tvori kovalentno vezane dimere (disulfidne vezi med deli Fc) in ima imunoglobulinu podobno strukturo. Efbemalenograstim alfa je oblika G-CSF s podaljšanim delovanjem, saj ima zmanjšan ledvični očistek. Efbemalenograstim alfa in drugi G-CSF imajo enak način delovanja, ki v 24 urah povzroči znatno povečanje števila nevtrofilcev v periferni krvi in manjše povečanje števila monocitov in/ali limfocitov.

Nevtrofilci, ustvarjeni z uporabo G-CSF, imajo normalno ali okrepljeno delovanje, kar so dokazali s testi kemotaktičnega in fagocitnega delovanja. Kot pri drugih hematopoetskih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF ugotovili lastnosti stimulacije človeških stimulacijskih celic *in vitro*. Granulocitni kolonije stimulirajoči faktor lahko spodbuja rast mieloičnih celic *in vitro*, vključno z malignimi celicami, podobne učinke pa so *in vitro* opazili tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomizirani, s placebom nadzorovani, dvojno slepi študiji pri bolnikih z rakom dojke so učinek efbemalenograstim alfa na trajanje nevtropenije in pojavnost febrilne nevtropenije ocenili po uporabi režima kemoterapije, povezanega z deležem febrilne nevtropenije 30–40 % (docetaksel 75 mg/m² in doksorubicin 60 mg/m² vsake 3 tedne v 4 ciklih). 122 bolnikov so v razmerju 2 : 1 naključno razporedili v skupini, ki sta približno 24 ur (2. dan) po kemoterapiji v 1. ciklu prejeli enkratni odmerek 20 mg efbemalenograstima alfa ali placebo; od 2. do 4. cikla so vsi bolniki prejeli efbemalenograstim alfa. Primarni opazovani dogodek povprečnega trajanja nevtropenije stopnje 4 v 1. ciklu je bil krajši pri bolnikih, naključno razvrščenih v skupino z efbemalenograstimom alfa, kot v skupini s placebom (1,3 dneva v primerjavi s 3,9 dneva, $p < 0,001$). Enako je veljalo tudi za pojavnost febrilne nevtropenije (5 % v primerjavi s 26 %, $p < 0,001$). Skladno z zmanjšanim pojavom febrilne nevtropenije je bila tudi uporaba i.v. zdravil za zdravljenje okužb v 1. ciklu manjša v skupini z efbemalenograstimom alfa kot v skupini s placebom (4 % oziroma 18 %).

Dve dodatni randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji sta primerjali učinek efbemalenograstima alfa v enkratnem odmerku 20 mg na cikel z učinkom pegfilgrastima v enkratnem odmerku na cikel ($n = 393$) ali filgrastima, ki se je dajal enkrat na dan ($n = 239$), na skrajšanje nevtropenije in zmanjšanje pojava febrilne nevtropenije pri bolnikih z rakom dojke na mielosupresivni kemoterapiji. Za namene primerjave s pegfilgrastimom so bolniki z metastatskim ali nemetastatskim rakom dojke prejeli režim z docetakselom in ciklofosfamidom. V tej študiji je bilo povprečno trajanje nevtropenije stopnje 4 v 1. ciklu tako pri skupini, ki je prejela efbemalenograstim alfa kot pri skupini, ki je prejela pegfilgrastim 0,2 dneva (razlika 0,0 dneva, 95-% IZ -0,1, 0,1). V celotni študiji je bil delež febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih z efbemalenograstimom alfa, 3,0 %, pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, pa 0,5 % (razlika 2,5 %, 95-% IZ -7,3 %, 12,4 %). Pri primerjavi s filgrastimom (mediana 8 dnevni odmerki) so bolniki z nemetastatskim rakom dojke prejeli režim z epirubicinom in ciklofosfamidom. V tej študiji je bilo povprečno trajanje nevtropenije stopnje 4 v 1. ciklu pri skupini, ki je prejela efbemalenograstim alfa 0,3 dneva, pri skupini, ki je prejela filgrastim pa 0,2 dneva (mediana razlika 0,0 dneva, 95-% IZ -0,0, 0,0). V celotni študiji je bil delež febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih z efbemalenograstimom alfa, 0,8 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 1,7 % (razlika -0,8 %, 95-% IZ -4 %, 2 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ryzneuta za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju s kemoterapijo povzročene nevtropenije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem injiciranju efbemalenograstima alfa se največja koncentracija efbemalenograstima alfa v serumu pojavi 36 ur (min.–maks.: 6–96 ur) po odmerjanju, koncentracije efbemalenograstima alfa v serumu pa se vzdržujejo v obdobju nevtropenije po mielosupresivni kemoterapiji.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je od 395 do 5679 ml/kg.

Biotransformacija

Predvideva se, da se efbemalenograstim alfa prek katabolnih poti presnovi v majhne peptide.

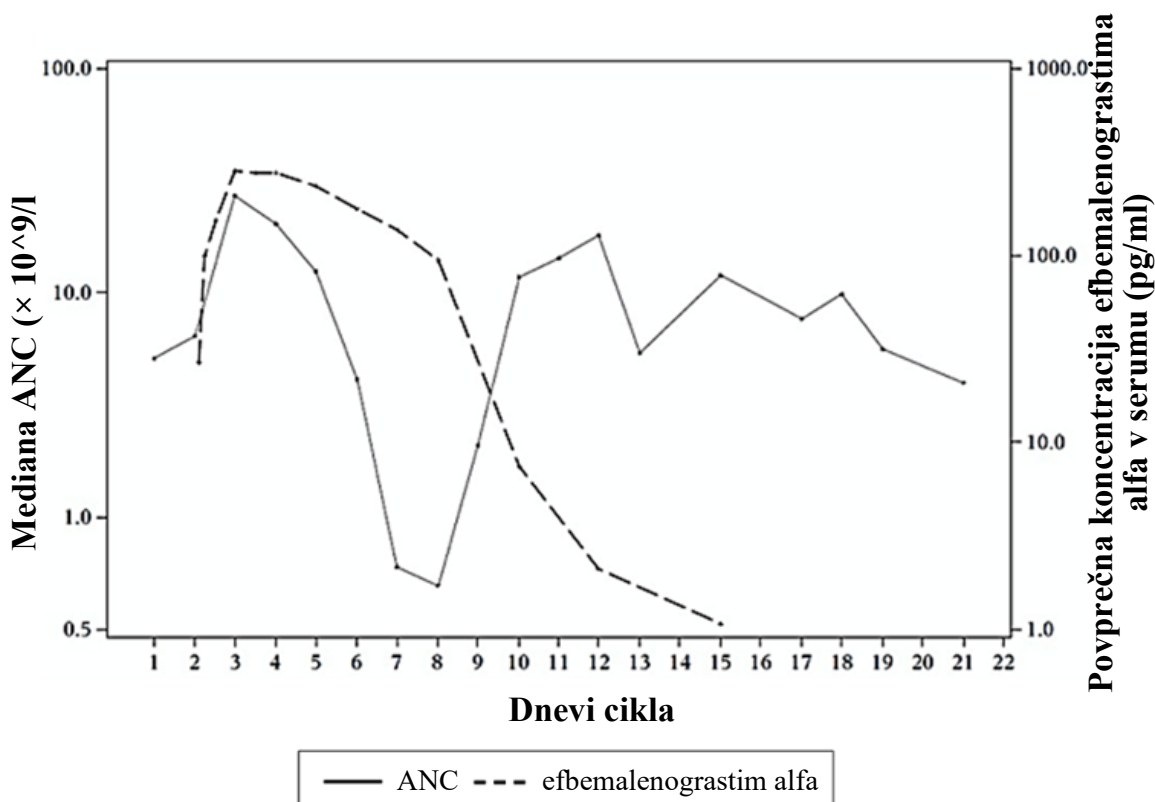
Izločanje

Zdi se, da se efbemalenograstim alfa izloča iz telesa v glavnem z očiščkom, ki ga sprožijo nevtrofilci in ki se pri večjih odmerkih nasiti. V skladu z avtoregulacijskim mehanizmom očiščka se serumska koncentracija efbemalenograstima alfa ob nastopu okrevanja nevtrofilcev hitro zmanjša (glejte sliko 1). Razpolovni čas je od 19 do 84 ur po subkutanem injiciranju.

Linearnost/nelinearnost

Pri efbemalenograstimu alfa so pokazali nelinearnost in od časa odvisno farmakokinetiko v razponu odmerka od 30 do 360 µg/kg.

Slika 1: Profil mediane serumske koncentracije efbemalenograstima alfa in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC, *Absolute Neutrophil Count*) pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, po enem injiciranju 320 µg/kg



Zaradi mehanizma očistka, ki ga sprožijo nevtrofilci, ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko efbemalenograstima alfa vplivala ledvična ali jetrna okvara (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika efbemalenograstima alfa pri starejših bolnikih (> 65 let) podobna kot pri odraslih.

Pediatrična populacija

Podatkov o farmakokinetiki efbemalenograstima alfa pri otrocih ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki iz običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so pokazali pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali povečanje števila levkocitov, mieloično hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in zvečanje vranice.

Pri potomcih brejih podgan ali kuncev, ki so jim subkutano dali kumulativne odmerke efbemalenograstima alfa, ki so bili približno 2,6- oziroma 0,7-kratnik priporočenega odmerka pri ljudeh, niso opazili neželenih učinkov. V podobnih študijah drugih G-CSF pri kuncih so pokazali, da kumulativni odmerki, ki so približno 4-krat večji od priporočenega odmerka za človeka, povzročajo toksičnost za zarodek/plod (izgubo zarodka), česar pa niso opazili, ko so breje kunčje samice izpostavili priporočenemu odmerku za človeka. Študije na podganah so pokazale, da subkutano dajanje efbemalenograstima alfa ne vpliva na sposobnost razmnoževanja, plodnost, obdobje estrusa, dneve med parjenjem in koitusom ter intrauterino preživetje. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat
koncentrirana očetna kislina
sorbitol (E420)
polisorbat 20
edetinska kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo Ryzneuta je lahko izpostavljeno sobni temperaturi (največ 30 °C) za največ enkratno obdobje do 48 ur. Zdravilo Ryzneuta, ki je bilo sobni temperaturi izpostavljeno več kot 48 ur, je treba zavreči.

Ne zamrzujte. Če je zdravilo Ryzneuta pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem za enkratno obdobje, ki ne preseže 24 ur, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (iz stekla tipa I) z gumijastim zamaškom, nerjavno jekleno iglo in pokrovčkom igle.

Pokrovček za iglo napolnjene injekcijske brizge vsebuje suh naravni kavčuk (lateks) (glejte poglavje 4.4).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja je ena napolnjena injekcijska brizga.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred uporabo je treba raztopino zdravila Ryzneuta pregledati glede vidnih delcev. Injicirati smete samo raztopino, ki je bistra in brezbarvna.

Ne stresajte. Čezmerno stresanje lahko povzroči agregacijo efbemalenograstima alfa, s čimer postane biološko neaktiven.

Pred injiciranjem počakajte približno 30 minut, da napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1793/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. marec 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ryzneuta 20 mg raztopina za injiciranje
efbemalenograstim alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg efbemalenograstima alfa v 1 ml raztopine za injiciranje.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat, koncentrirana očetna kislina, sorbitol (E420), polisorbit 20, edetinska kislina, voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za enkratno uporabo
samo za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte ali stresajte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1793/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (PLADENJ) ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Ryzneuta 20 mg raztopina za injiciranje
efbemalenograstim alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Evive Biotechnology Ireland LTD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

ETIKETA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ryzneuta 20 mg injekcija
efbemalenograstim alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

subkutana uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ryzneuta 20 mg raztopina za injiciranje efbemalenograstim alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ryzneuta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ryzneuta
3. Kako uporabljati zdravilo Ryzneuta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ryzneuta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ryzneuta in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ryzneuta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ryzneuta vsebuje učinkovino efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa je beljakovina, ustvarjena v celicah v laboratoriju. Spada v skupino beljakovin, imenovanih "citokini", in je zelo podoben naravni beljakovini, ki jo tvori vaše lastno telo in se imenuje kolonije stimulirajoči faktor. Vključen je v tvorbo belih krvnih celic v kostnem mozgu. Bele krvne celice vašemu telesu pomagajo pri boju proti okužbam, kemoterapija pa lahko zmanjša količino belih krvnih celic v telesu. Če je število belih krvnih celic premajhno, se telo ne more boriti proti bakterijam, to pa lahko poveča tveganje za okužbe.

Zdravilo Ryzneuta se uporablja pri odraslih bolnikih, ki prejemajo zdravila, imenovana „kemoterapija“.

Zdravilo Ryzneuta se daje za:

- skrajšanje „nevtropenije“ (majhnega števila belih krvnih celic);
- zmanjšanje možnosti za „febrilno nevtropenijo“ (majhnega števila belih krvnih celic s povišano telesno temperaturo).

Nevtropenija in febrilna nevtropenija sta lahko posledica uporabe zdravil, ki hitro uničujejo rastoče celice, kot je kemoterapija.

Kako deluje zdravilo Ryzneuta

Zdravilo Ryzneuta kostnemu mozgu pomaga tvoriti več belih krvnih celic, ki telesu pomagajo pri boju proti okužbam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ryzneuta

Ne uporabljajte zdravila Ryzneuta:

- če ste alergični na efbemalenograstim alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če to velja za vas, ne uporabite zdravila Ryzneuta. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Ryzneuta posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ryzneuta se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli pred kratkim resno pljučno okužbo, tekočino v pljučih, vneta pljuča (intersticijsko pljučno bolezen) ali nenormalen izvid rentgenskega posnetka pljučnega koša (pljučne infiltrate);
- če imate spremenjeno število krvnih celic (kot je povečano število belih krvnih celic ali anemija) ali majhno število trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi – zdravnik vas bo morda pozorneje spremljal;
- če imate srpastocelično anemijo – zdravnik bo morda pozorneje spremljal vaše stanje;
- če ste alergični na lateks – pokrovček za iglo na injekcijski brizgi vsebuje lateks, kar lahko povzroči hude alergijske reakcije.

Če kar koli od navedenega velja za vas (ali ste negotovi), se pred uporabo zdravila Ryzneuta posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Med zdravljenjem z zdravilom Ryzneuta bodite pozorni na naslednje znake in simptome:

- nizek krvni tlak, ki se kaže s šibkostjo in vrtoglavico, težave z dihanjem, otekanje obraza, pordela koža, kožni izpuščaj in srbeča območja na koži – so lahko znaki alergijske reakcije;
- kašelj, povišana telesna temperatura in težave z dihanjem – so lahko znaki sindroma akutne dihalne stiske;
- otekllost ali zabuhlost, manj pogosto uriniranje, težave z dihanjem, otekanje trebuha in občutek polnosti ter splošna utrujenost – so lahko znaki sindroma kapilarne prepustnosti (stanja, pri katerem tekočina pušča iz majhnih krvnih žilic);
- bolečina v zgornjem levem delu trebuha ali bolečina na vrhu leve rame – sta lahko znaka težav z vranico (splenomegalija, raztrganje vranice);
- povišana telesna temperatura, bolečina v trebuhu, splošno neugodje, bolečina v hrbtu – so lahko znaki vnete aorte.

Če opazite kateri koli zgornji znak, o tem takoj obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali urgentno zdravljenje.

Preiskave krvi in urina

Zdravnik bo redno naročal preiskave krvi in urina, saj lahko zdravila, kot je Ryzneuta, poškodujejo majhne filtre (glomerule) v ledvicah.

Tveganje krvnega raka

Če se pri vas pojavi rak, kot je kronična mieloična levkemija (KML), akutna mieloična levkemija (AML) ali mielodisplastični sindrom (MDS), ali je verjetno, da se bo pri vas pojavil krvni rak, ne smete prejeti zdravila Ryzneuta, razen če vam tako predpiše zdravnik.

Če zdravilo ne deluje več zadostno

Če zdravilo ne deluje več zadostno, bo zdravnik preučil razloge za to. To lahko pomeni, da so se pri vas razvila protitelesa, ki preprečujejo ustrezno delovanje zdravila.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajših od 18 let, saj ni znano, ali je varno in učinkovito pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Ryzneuta

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Nosečnost

Uporaba zdravila Ryzneuta med nosečnostjo ni priporočena, saj je lahko nevarna za nerojenega otroka. Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med uporabo zdravila Ryzneuta uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Ryzneuta prehaja v materino mleko. Zdravnika obvestite, da dojite ali nameravate dojiti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi glede prekinitve dojenja ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Ryzneuta, pri čemer bo upošteval korist dojenja za dojenčka in korist zdravila Ryzneuta za mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ryzneuta nima vpliva ali ima blag vpliv na sposobnost vožnje, uporabo orodij upravljanja strojev.

Zdravilo Ryzneuta vsebuje sorbitol (E420), natrij in lateks

En 20 mg odmerka tega zdravila vsebuje 50 mg sorbitola.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 20-mg odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Pokrovček za iglo napolnjene injekcijske brizge vsebuje suh naravni kavčuk (lateks), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Ryzneuta

Kako boste prejeli zdravilo Ryzneuta

Zdravilo Ryzneuta vam bo dal usposobljen zdravstveni delavec. Zdravilo Ryzneuta je treba uporabljati točno tako, kot predpiše zdravnik. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. To zdravilo se daje kot injekcija pod kožo (subkutano injiciranje).

Koliko zdravila Ryzneuta boste prejeli in kako pogosto

Priporočeni odmerek je ena 20-mg injekcija, ki se da na koncu vsakega cikla kemoterapije – vsaj 24 ur po zadnjem odmerku kemoterapije za določen cikel.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Ryzneuta, kot bi smeli

Opazite lahko podobne neželene učinke kot pri priporočenem odmerku. Če prejmete več zdravila Ryzneuta, kot bi smeli, morate o tem obvestiti zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če se ti simptomi pojavijo pri vas, o tem obvestite zdravnika.

Najresnejši neželeni učinki

Zdravniku ali medicinski sestri morate nemudoma povedati in takoj poiskati zdravniško pomoč, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

- reakcije, kot so resne alergijske reakcije, vključno z anafilakso in angioedemom (izpuščaj, šibkost, padec krvnega tlaka, težave z dihanjem, otekanje obraza),

- bolečina v zgornjem levem delu trebuha ali bolečina v levi rami je lahko simptom povečanja vranice in raztrganja vranice, kar je lahko smrtno nevarno,
- kašelj, težave z dihanjem ali boleče dihanje, tesnoba in nemir so lahko znaki pljučnih bolezni, kot so pljučni edem, intersticijska pljučnica, pljučni infiltrati, pljučna fibroza, dihalna odpoved in sindrom akutne dihalne stiske,
- oteklost ali zabuhlost, ki je lahko povezana z redkejšim uriniranjem, težavami z dihanjem, otekanjem trebuha in občutkom polnosti ter splošno utrujenostjo. Ti simptomi se običajno razvijejo hitro. To so lahko simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, ki povzroči puščanje krvi iz majhnih žilic v telesu in zahteva takojšnjo zdravniško obravnavo.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v kosteh.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v hrbtu, sklepih, udih,
- slabost ali siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- driska,
- utrujenost,
- šibkost ali splošno slabo počutje,
- povišana telesna temperatura,
- vrtoglavica,
- glavobol,
- spremembe izvidov krvnih preiskav:
visoko število belih krvnih celic,
visoka raven alanin-aminotransferaze (ALT),
visoka raven aspartat-aminotransferaze (AST).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba s herpesom,
- izguba teka,
- omotica,
- motnja okusa,
- mišični krč,
- občutek otrplosti, mravljinčenja, pekoč občutek (periferna nevropatija),
- dremavica,
- solzne oči,
- zelo hiter srčni utrip,
- zardevanje,
- vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži),
- suh nos, krvavitev iz nosu,
- bolečina v ustih ali žrelu,
- kašelj,
- težave z dihanjem,
- vnetje ustne sluznice (stomatitis),
- suha usta,
- prebavne težave (npr. zgaga),
- bolečina v trebuhu,
- težave s požiranjem,
- izpadanje las (alopecija),
- kožne reakcije, kot so izpuščaji, srbenje, koprivnica, rdeče pike, mehurji, bunčice (papule), ekcem, suha koža,
- hladen pot,
- nočno potenje,
- bolečina v nohtih,

- bolečina v mišicah,
- bolečina v vratu,
- reakcije na mestu injiciranja, vključno z rdečico, bolečino ali srbenjem na mestu injiciranja,
- zastajanje tekočine, ki povzroča otekanje spodnjega dela nog ali dlani (periferno otekanje),
- mrzlica,
- žeja,
- povečana telesna masa,
- spremembe izvidov krvnih preiskav, veliko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic), majhno število nevtrofilcev, majhno število belih krvnih celic, nizka raven hemoglobina (anemija), majhno število trombocitov, nizka raven sladkorja v krvi, visoka raven kreatinina (s katerim se meri delovanje ledvic), visoka raven gama-glutamilttransferaze (jetrnega encima).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri podobnih zdravilih, pri zdravilu Ryzneuta pa še ne

- krvne bolezni (mielodisplastični sindrom (MDS) ali akutna mieloična levkemija (AML)),
- srpastocelične krize pri bolnikih s srpastocelično anemijo;
- vnetje aorte (velike krvne žile, ki prenaša kri iz srca po telesu);
- Stevens-Johnsonov sindrom, ki se lahko kaže z rdečimi, tarči podobnimi ali okroglimi lisami pogosto v kombinaciji z osrednjimi mehurji na trupu, luščenjem kože, razjedami v ustih, žrelu, nosu, spolovilih in očeh, ter pred katerim se lahko pojavita povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi;
- Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza), ki se kaže z vijoličastimi dvignjenimi bolečimi razjedami na udih in včasih obrazu ter vratu skupaj s povišano telesno temperaturo, vlogo pa imajo lahko tudi drugi dejavniki;
- poškodba majhnih filtrov (glomerulov) v ledvicah.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ryzneuta

Za shranjevanje tega zdravila in pravilno odstranjevanje neuporabljenega zdravila so odgovorni zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in etiketi na injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo Ryzneuta lahko vzamete iz hladilnika in ga shranjujete na sobni temperaturi (največ 30 °C) največ 2 dneva. Ko zdravilo Ryzneuta vzamete iz hladilnika in doseže sobno temperaturo (največ 30 °C), ga je treba uporabiti v 2 dneh ali zavreči.

Ne zamrzujte. Če zdravilo Ryzneuta pomotoma zamrznete za enkratno obdobje, krajše od 24 ur, ga lahko uporabite.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite motnost ali delce v njem.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ryzneuta

- Učinkovina je efbemalenograstim alfa. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg efbemalenograstima alfa v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine so natrijev acetat, koncentrirana očetna kislina, sorbitol (E420), polisorbitat 20, edetinska kislina (EDTA) in voda za injekcije. Glejte poglavje 2. „Zdravilo Ryzneuta vsebuje sorbitol (E420), natrij in lateks.“

Izgled zdravila Ryzneuta in vsebina pakiranja

Zdravilo Ryzneuta je bistra brezbarvna raztopina za injiciranje (injekcija) v stekleni napolnjeni injekcijski brizgi (20 mg/1 ml) s pritrjeno netjavečo jekleno iglo in pokrovčkom za iglo.

Eno pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 0351 3363-3
Faks: 0351 3363-440
E-pošta: info@apogepha.de

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

RYZNEUTA – navodila za uporabo

Navodila za uporabo Ryzneuta 20 mg raztopina za injiciranje efbemalenograstim alfa Injekcija za subkutano uporabo

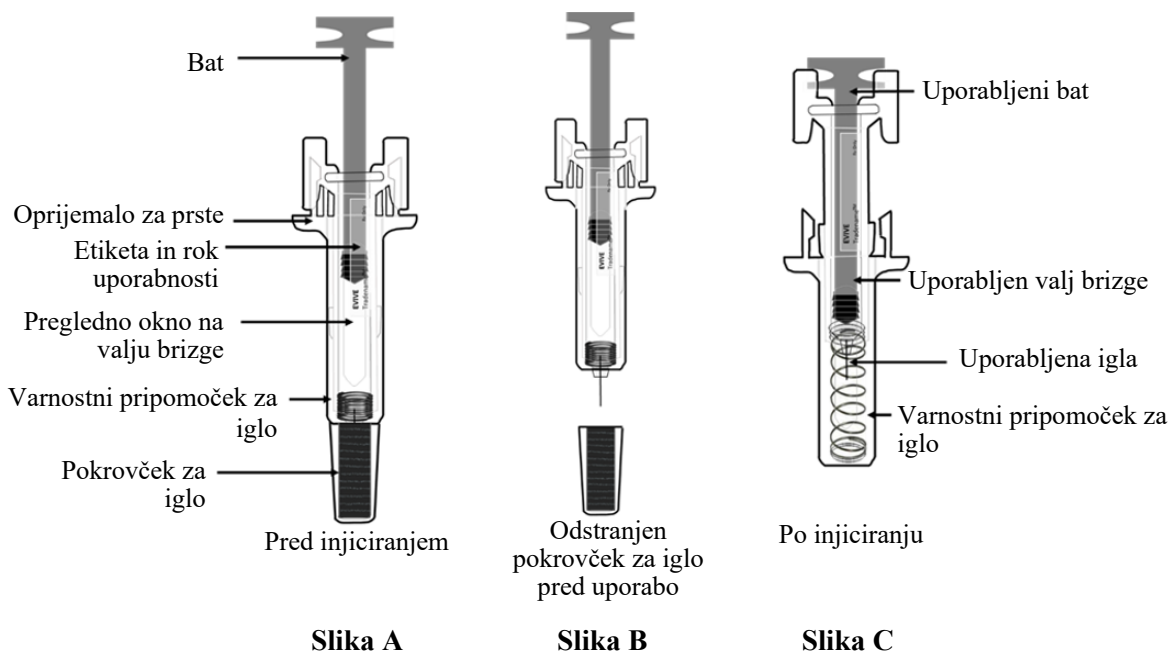
Ta navodila vsebujejo informacije o načinu injiciranja zdravila Ryzneuta – pred uporabo zdravila Ryzneuta preberite celotna navodila.

Videz napolnjene injekcijske brizge zdravila Ryzneuta

Slika A: Nova injekcijska brizga z nameščenim pokrovčkom za iglo

Slika B: Nova injekcijska brizga z odstranjenim pokrovčkom za iglo

Slika C: Uporabljena napolnjena brizga z aktiviranim varnostnim pripomočkom



Pomembno: pred začetkom injiciranja

- Zdravilo Ryzneuta je namenjeno samo subkutanemu injiciranju (neposredno v maščobno plast pod kožo).
- Pred injiciranjem počakajte približno 30 minut, da se brizga segreje na sobno temperaturo.
- Igla je pokrita s sivim pokrovčkom, ki ga je treba pred injiciranjem odstraniti (glejte **sliko B**).
- Pokrovček za iglo vsebuje suh naravni kavčuk (lateks). Če je bolnik alergičen na lateks, ne sme prejeti zdravila Ryzneuta.
- Napolnjena injekcijska igla ima varnostni pripomoček za iglo, ki se bo aktiviral po koncu injiciranja in pokril iglo. Varnostni pripomoček za iglo pomaga preprečiti poškodbe zaradi vboda igle (glejte **sliko C**).
- Takoj po koncu injiciranja uporabljene injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre predmete, ki je odporen proti vbodom. Glejte poglavje „Odstranjevanje zdravila Ryzneuta“ na koncu navodil.


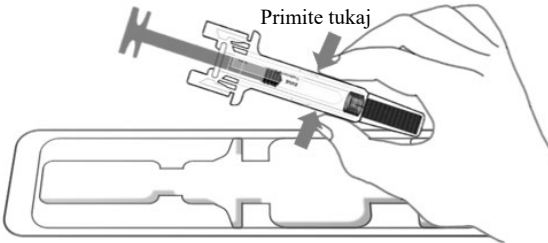
Opozorila:

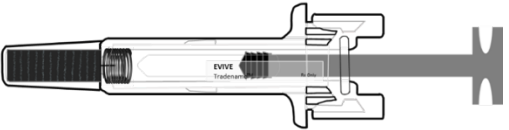
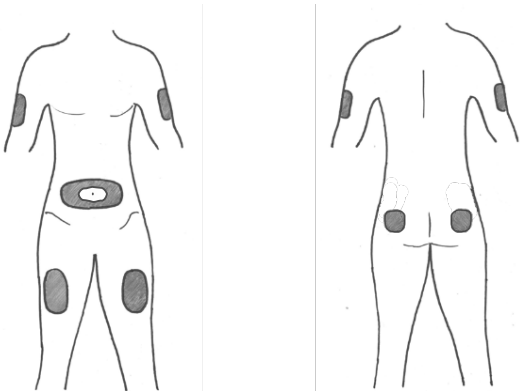
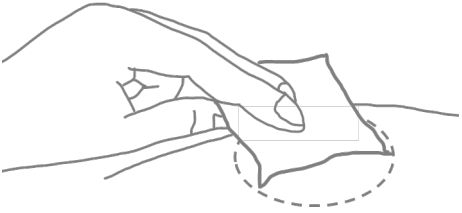
- × Ne uporabite po izteku roka uporabnosti, navedenega na etiketi napolnjene injekcijske brizge.
- × Napolnjene injekcijske brizge ne stresajte.
- × Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite znova.
- × Ne odstranite sivega pokrovčka za iglo z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- × Če je škatla odprta ali poškodovana, napolnjene injekcijske brizge ne uporabite.
- × Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge, če vam je padla z višine na trdo podlago. Napolnjena injekcijske brizga je lahko zlomljena, tudi če to ni vidno. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.
- × Prozornega varnostnega pripomočka ne potisnite čez iglo, dokler ne končate injiciranja. To bi „aktiviralo“ ali zaklenilo prozoren varnostni pripomoček. Če je pripomoček že zaklenjen, uporabite drugo napolnjeno injekcijsko brizgo, ki še ni aktivirana in je pripravljena za uporabo.

Material, potreben za injiciranje:

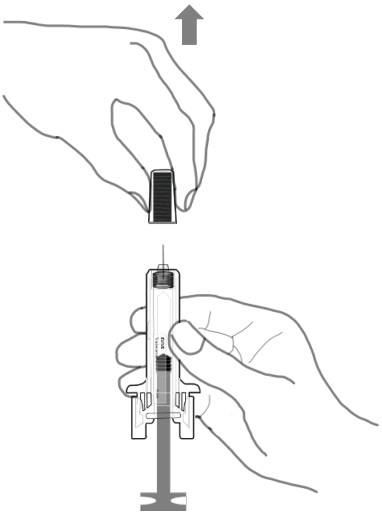
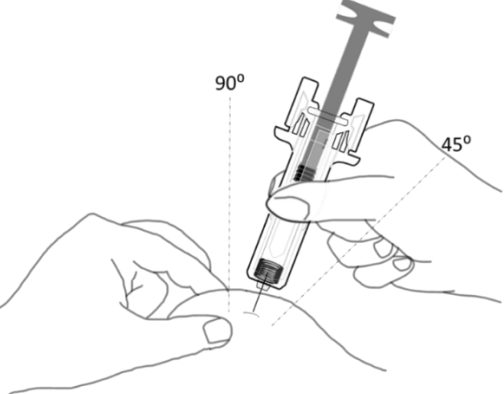
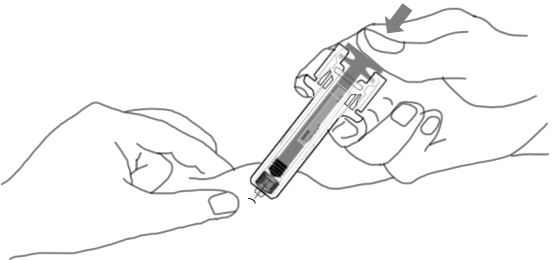
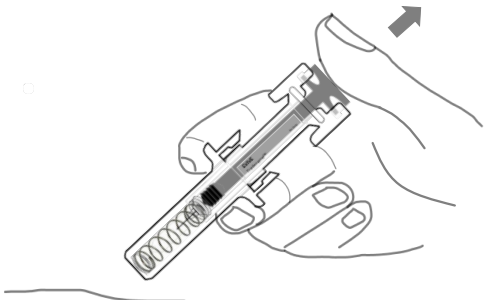
- Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Ryzneuta
- Alkoholna krpica
- Blazinica iz vate ali gaze
- Samolepilni obliž
- Vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov – glejte poglavje „Odstranjevanje zdravila Ryzneuta“ na koncu teh navodil


Priprava zdravila Ryzneuta za injiciranje

1	<p>Škatlo z zdravilom Ryzneuta vzemite iz hladilnika.</p> <p>Vzemite pladenj z brizgo iz škatle in ga postavite na čisto ravno delovno površino.</p> <p>Pred injiciranjem počakajte približno 30 minut, da se brizga segreje na sobno temperaturo.</p> <p>× Brizge ne segrevajte s toplotnim virom in je ne pustite na neposredni sončni svetlobi.</p>	
2	<p>Pripravite material in ga postavite na čisto, dobro osvetljeno delovno površino:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ryzneuta• Alkoholna krpica• Blazinica iz vate ali gaze• Samolepilni obliž• Vsebnik za ostre predmete ali enakovredni vsebniki, ki izpolnjujejo lokalne zahteve	
3	<p>Odprite pladenj z brizgo, tako da odlepите njegov pokrov in ga povlečete nazaj.</p> <p>Primito prozoren varnostni pripomoček za iglo, da napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz pladnja, kot je prikazano.</p> <p>Zaradi varnostnih razlogov:</p> <ul style="list-style-type: none">× Ne primate bata.× Ne primate sivega pokrovčka za iglo.× Ne stresajte.	

<p>4</p>	<p>Preglejte zdravilo in napolnjeno injekcijsko brizgo.</p> <p>Prepričajte se, da je zdravilo v napolnjeni injekcijski brizgi bistro, brezbarvno in brez delcev.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite, če: <ul style="list-style-type: none"> • je zdravilo motno, razbarvano ali vsebuje delce; • je kateri koli del počen ali zlomljen; • vam je padla z višine; • sivi pokrovček igle manjka ali ni stabilno nameščen; • je pretekel rok uporabnosti, natisnjen na etiketi. <p>Pri vseh zgornjih primerih uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.</p>	
<h3>Priprava mesta za injiciranje</h3>		
<p>5</p>	<p>Izberite mesto injiciranja, kot je prikazano na desni sliki (sivo območje). Uporabite lahko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stegno, • trebuh, razen 5 cm okoli popka, • zgornji del zadnjice, • zunanji del nadlakti. <p>Če želite uporabiti isto območje injiciranja (na primer na stegnu ali roki), zagotovite, da ne gre za isto mesto, ki ste ga uporabili pri prejšnjem injiciranju.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Ne injicirajte v območja boleče, podplute, rdeče ali trde kože. × Ne injicirajte v območja z brazgotinami ali strijami. 	
<p>6</p>	<p>Roke si temeljito umijte z milom in vodo.</p> <p>Mesto injiciranja očistite z alkoholno krpico. Počakajte, da se koža posuši.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Čiste kože ne pahljajte in ne pihajte nanjo. × Tega območja se pred injiciranjem ne smete znova dotakniti. 	

Injiciranje zdravila Ryzneuta

<p>7</p>	<p>Napolnjeno injekcijsko brizgo primite za varnostni pripomoček brizge. Previdno povlecite siv pokrovček igle naravnost stran od telesa brizge.</p> <p>Z rokami ne smete nikoli prijete igle.</p> <ul style="list-style-type: none"> × Ne obračajte ali upogibajte sivega pokrovčka igle. × Napolnjene injekcijske igle ne držite za bat. × Sivega pokrovčka igle ne namestite znova na napolnjeno injekcijsko brizgo. Siv pokrovček igle zavržite (odstranite) v običajne odpadke ali vsebnik za ostre predmete. 	
<p>8</p>	<p>Stisnite mesto injiciranja na bolniku, da ustvarite trdo površino.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zadržite stisk. Z iglo vbodite v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj. <p>Pomembno: Med injiciranjem vzdržujte stisk, da preprečite injiciranje v mišico, in se ne dotikajte mesta injiciranja.</p>	
<p>9</p>	<p>Z majhnim in stalnim pritiskom potiskajte moder bat, dokler ne doseže dna.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Za injiciranje celotnega odmerka je treba bat potisniti povsem do konca. 	
<p>10</p>	<p>Ko injicirate celoten odmerek, nadaljujte s potiskanjem, da aktivirate varnostni pripomoček.</p> <p>Počasi umikajte palec z bata, dokler ni varnostni pripomoček popolnoma aktiviran.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Igla se bo samodejno umaknila iz kože v valj brizge. • Pripomoček se zaklene na mestu in tako zaščiti iglo. <ul style="list-style-type: none"> × Ne poskušajte potisniti bata, da bi izpostavili iglo. 	

<p>11</p>	<p>Ko je igla umaknjena, preglejte valj brizge.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Če je videti, da je v valju brizge ostalo zdravilo, to pomeni, da niste dali celotnega odmerka. <p>Preglejte mesto injiciranja.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Če je na mestu injiciranja kri, nanj pritisnite blazinico vate ali gaze. • Po potrebi namestite samolepilni obliž. <p>× Mesta ne drgnite.</p>
<p>Odstranjevanje zdravila Ryzneuta</p>	
<p>12</p> <p>Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo takoj po uporabi dajte v vsebnik za ostre predmete.</p> <p>× Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.</p>	
<p>13</p>	<p>Ko je vsebnik za ostre predmete skoraj poln, upoštevajte lokalne smernice ali lokalne zakone za pravilno odstranjevanje vsebnika za ostre predmete.</p>