

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 för information om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ryzneuta 20 mg injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 20 mg efbemalenograstim alfa\* i 1 ml injektionsvätska, lösning. Koncentrationen är 20 mg/ml.

\*Rekombinant human granulocytkolonistimulerande faktor Fc-fusionsprotein som härrör från mammaliecellkultur.

Effekten av detta läkemedel ska inte jämföras med effekten av något annat protein (pegylet eller icke-pegylet) i samma terapeutiska klass. För mer information, se avsnitt 5.1.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös injektionsvätska, lösning

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutisk indikation

Ryzneuta är indicerat för att minska varaktigheten av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos vuxna patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag av kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ryzneuta ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av onkologi och/eller hematologi.

### Dosering

En dos på 20 mg (en enda förfylld spruta) av Ryzneuta rekommenderas för varje kemoterapicykel och ska ges minst 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi.

### Särskilda patientgrupper

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosändring rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion, ej heller för patienter med njursjukdom i slutstadiet.

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ryzneuta för barn har ännu inte fastställts och det finns inga tillgängliga data.

### Administreringsätt

Ryzneuta är avsett för subkutan användning. Det kommer i en förfylld spruta för manuell administrering.

Injektionerna ska ges i låret, buken, skinkan eller överarmen.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Malign celltillväxt

Granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) kan främja tillväxten av myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan ses på vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerhet och effekt för efbemalenograstim alfa har inte undersökts hos patienter med myelodysplastiskt syndrom, kronisk myelogen leukemi eller akut myeloisk leukemi. Det bör därför inte ges till dessa patienter.

Säkerhet och effekt för efbemalenograstim alfa har inte undersökts hos patienter som får kemoterapi i hög dos. Detta läkemedel ska inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver etablerade doseringsregimer.

### Lungbiverkningar

Lungbiverkningar, särskilt interstitiell lungsjukdom, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Patienter som nyligen haft lungförtätning eller lunginflammation kan löpa högre risk (se avsnitt 4.8).

Debut av lungsymtom som hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lungförtätning samt försämrade lungfunktion tillsammans med ökat antal neutrofiler kan vara preliminära tecken på akut andningssviktsyndrom (ARDS). Under sådana omständigheter ska efbemalenograstim alfa sättas ut efter läkarens bedömning och lämplig behandling ska administreras (se avsnitt 4.8).

### Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får G-CSF (t.ex. filgrastim och pegfilgrastim). Glomerulonefrit har vanligtvis försvunnit efter dosminskning eller utsättning av G-CSF. Övervakning av urinanalys rekommenderas.

### Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av G-CSF och kännetecknas av hypotension, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckage-syndrom bör övervakas noga och få symtomatisk standardbehandling, vilket kan inkludera ett behov av intensivvård (se avsnitt 4.8).

### Splenomegali och mjältruftur

Generellt asymtomatiska fall av splenomegali har rapporterats efter administrering av efbemalenograstim alfa. Fall av mjältruftur, varav vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats efter administrering av G-CSF (se avsnitt 4.8). Mjältens storlek bör därför övervakas noggrant (t.ex. med klinisk undersökning och ultraljud). Diagnosen mjältruftur bör övervägas hos patienter som rapporterar smärta till vänster i övre delen av buken eller smärta längst ut i axeln.

### Trombocytopeni och anemi

Behandling med enbart efbemalenograstim alfa utesluter inte trombocytopeni och anemi om fulldos myelosuppressiv kemoterapi fortsätter enligt det föreskrivna schemat. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokrit rekommenderas. Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av enstaka eller en kombination av kemoterapi som är kända för att orsaka allvarlig trombocytopeni.

### Sicklecellanemi

Sicklecellkriser har förknippats med användning av G-CSF hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom (se avsnitt 4.8). Läkare bör därför vara försiktiga vid förskrivning av efbemalenograstim alfa till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom. Kliniska parametrar och laboratoriestatus bör övervakas på lämpligt sätt och noggrant av läkaren med tanke på det möjliga sambandet mellan detta läkemedel och förstorad mjälte samt vasookklusiv kris.

### Leukocytos

Antal vita blodkroppar (WBC) på  $100 \times 10^9/l$  eller mer har observerats hos patienter som fått G-CSF. Inga biverkningar som kan hänföras direkt till denna grad av leukocytos har rapporterats. En sådan förhöjning av vita blodkroppar är övergående och ses vanligtvis 24 till 48 timmar efter administrering och är förenlig med de farmakodynamiska effekterna av detta läkemedel. I överensstämmelse med de kliniska effekterna och risken för leukocytos bör en räkning av vita blodkroppar utföras med jämna mellanrum under behandlingen. Om leukocytantalet överstiger  $50 \times 10^9/l$  efter det förväntade nadirvärdet ska detta läkemedel omedelbart sättas ut.

### Överkänslighet

Överkänslighet, inklusive allvarliga allergiska reaktioner, som uppträder vid första eller efterföljande behandling har rapporterats hos patienter som behandlats med G-CSF. Efbemalenograstim alfa ska sättas ut permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Efbemalenograstim alfa ska inte administreras till patienter som tidigare uppvisat överkänslighet mot efbemalenograstim alfa. Försiktighet bör iaktas vid användning av efbemalenograstim alfa hos patienter som tidigare haft allvarliga allergiska reaktioner mot andra G-CSF produkter eftersom risken för korsreaktivitet inte kan uteslutas. Under sådana omständigheter ska efbemalenograstim alfa administreras enligt läkarens bedömning med lämplig utvärdering av risker och fördelar. Om en allvarlig allergisk reaktion inträffar ska lämplig behandling ges, med noggrann uppföljning av patienten under flera dagar.

### Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödligt, har i sällsynta fall rapporterats i samband med behandling med G-CSF. Om patienten har utvecklat SJS vid användning av efbemalenograstim alfa får behandlingen med efbemalenograstim alfa av denna patient inte återupptas vid någon tidpunkt.

### Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det en potential för immunogenicitet. Frekvensen för bildning av antikroppar mot efbemalenograstim alfa är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat med alla biologiska läkemedel, men de har för närvarande inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

### Aortit

Aortit har rapporterats efter administrering av G-CSF hos friska forskningspersoner och hos cancerpatienter. De upplevda symtomen omfattade feber, buksmärter, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammationsmarkörer (t.ex. C-reaktivt protein och antal vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortiten med hjälp av datortomografi (CT) och försvann i allmänhet efter utsättning av G-CSF (se även avsnitt 4.8).

### Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) har observerats efter användning av vissa G-CSF (t.ex. pegfilgrastim) tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och lungcancer (se avsnitt 4.8). Patienter med bröst- och lungcancer bör övervakas med avseende på tecken och symtom på MDS/AML.

### Övriga varningar

Säkerheten och effekten av Ryzneuta för mobilisering av progenitorceller från blod hos patienter eller friska donatorer har inte utvärderats på ett adekvat sätt.

Ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen som svar på behandling med tillväxtfaktorer har förknippats med övergående positiva fynd vid bildtagning av skelettet. Detta bör beaktas vid tolkning av resultat från bildtagning av skelettet.

### Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol i varje förfylld spruta. Den additiva effekten av samtidigt administrerade produkter som innehåller sorbitol (eller fruktos) och intag av sorbitol (eller fruktos) via kosten bör beaktas.

### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 20 mg dos, det vill säga är i princip ”natriumfritt”.

### Gummi-latex

Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (latex), som kan orsaka allergiska reaktioner.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av den potentiella känsligheten hos snabbt delande myeloida celler för cytotoxisk kemoterapi ska efbemalenograstim alfa administreras minst 24 timmar efter administrering av cytotoxisk kemoterapi och minst 14 dagar före nästa dos av kemoterapi. Samtidig användning av Ryzneuta och kemoterapi (dvs. administrering samma dag) har visat sig kunna förstärka myelosuppressionen.

Möjliga interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte specifikt undersökts i kliniska prövningar.

Potentialen för interaktion med litium, som också främjar frisättningen av neutrofiler, har inte undersökts specifikt. Det finns inga bevis för att en sådan interaktion skulle vara skadlig.

Säkerhet och effekt för Ryzneuta har inte utvärderats hos patienter som får kemoterapi associerad med fördröjd myelosuppression, t.ex. nitrosourea.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga data från användning av efbemalenograstim alfa hos gravida kvinnor. Även om data från djurstudier inte har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3), rekommenderas inte Ryzneuta under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

##### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om efbemalenograstim alfa utsöndras i bröstmjölkl. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amning eller avbryta/avstå från Ryzneuta-behandling efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Efbemalenograstim alfa påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos han- eller honråttor vid kumulativa veckodoser som var ungefär 2,2 gånger högre än den rekommenderade dosen till människa (baserat på kroppsytta) (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ryzneuta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna var smärta i skelettet (mycket vanliga  $\geq 1/10$ ). Ryggsmärta, artralgi och smärta i extremiteterna var vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ). Muskuloskeletal smärta var i allmänhet av mild till måttlig svårighetsgrad, övergående och kunde kontrolleras hos de flesta patienter med standardanalgetika.

Allvarligt angioödem har inträffat vid efterföljande behandling med efbemalenograstim alfa (mindre vanliga  $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ).

Splenomegali, som i allmänhet är asymtomatisk, är ovanligt. Mjältruftur, varav vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats efter administrering av G-CSF (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga lungbiverkningar såsom lungödem har inträffat vid behandling med efbemalenograstim alfa. Andra lungbiverkningar, t.ex interstitiell lungsjukdom, lungförtätning och lungfibros har rapporterats efter administrering av G-CSF. Fall av andningssvikt eller ARDS har rapporterats efter administrering av G-CSF, vilket kan vara dödligt (se avsnitt 4.4).

Enstaka fall av sicklecellkriser har förknippats med användning av G-CSF hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats hos cancerpatienter som genomgår kemoterapi efter administrering av G-CSF; se avsnitt 4.4 och avsnitt ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan.

#### Lista i tabellform över biverkningar

Säkerheten för efbemalenograstim alfa har utvärderats baserat på resultaten från kliniska prövningar. Biverkningarna delas in i grupper enligt MedDRA-systemets organklass (SOC) och i frekvensgrupper enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordning efter minskande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1. Förteckning över biverkningar**

MedDRA systemorganklass	Biverkningar		
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)
Infektioner och infestationer			Herpesinfektion <sup>2</sup>
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, anemi, splenomegali
Metabolism och nutrition			Hyperglykemi, minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk <sup>1</sup>	Yrsel, smakstörning <sup>2</sup> , muskelpasticitet, perifer neuropati <sup>2</sup> , somnolens
Ögon			Ökad lakrimation
Sjukdomar i öron och balansorgan		Vertigo <sup>1</sup>	
Hjärtsjukdomar			Takykardi, palpitationer
Vaskulära sjukdomar			Vaskulit, värmevallningar
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Lungödem, epistaxis, orofaryngeal smärta, hosta, dyspné, torrhet i näsan
Magtarmkanalen		Illamående <sup>1</sup> , diarré <sup>1</sup> , kräkningar <sup>1</sup>	Stomatit, muntorrhet, dyspepsi, buksmärta, dysfagi
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			Alopeci, urtikaria <sup>1</sup> , allergisk dermatit, utslag, dermatit, erytem, toxisk dermatit, makulopapulöst utslag, klåda, eksem, torr hud, sjukdom i hud, angioödem, kallsvettningar, nattsvettningar, onychalgi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i skelettet	Ryggsmärta, artralgi, smärta i extremiteterna	Myalgi, artros, muskuloskeletala smärttillstånd, nacksmärta
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		Asteni <sup>1</sup> , fatigue <sup>1</sup> , pyrexia <sup>1</sup>	Reaktioner vid injektionsstället <sup>2</sup> , perifer svullnad, frossa, törst
Utredningar		Ökat antal vita blodkroppar <sup>1</sup> , Förhöjt alaninaminotransferas <sup>1</sup> , Förhöjt aspartataminotransferas <sup>1</sup>	Ökat neutrofilantal, ökad kreatininhalt i blodet, ökning av gammaglutamyltransferas Viktökning

Frekvenskategorin uppskattades från en statistisk beräkning baserad på 488 patienter som fick Ryzneuta i fyra kliniska prövningar.  
<sup>1</sup> Se avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan.  
<sup>2</sup> Inkluderar flera termer för biverkningar.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Illamående, kräkningar, diarré, asteni, trötthet, pyrexia, vertigo och huvudvärk observerades ofta hos patienter som fick kemoterapi.

Ett fall av allvarlig urtikaria rapporterades efter behandling med efbemalenograstim alfa.



Ökat antal vita blodkroppar rapporterades ofta efter behandling med efbemalenograstim alfa. Leukocytos (antal vita blodkroppar >  $100 \times 10^9/l$ ) har rapporterats efter administrering av G-CSF; (se avsnitt 4.4).

Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) har ofta observerats hos patienter som fått efbemalenograstim alfa efter cytotoxisk kemoterapi. Dessa förhöjningar är övergående och återgår till baslinjen.

Vissa biverkningar har ännu inte observerats i kliniska studier av efbemalenograstim alfa, men anses allmänt kunna hänföras till G-CSF och derivat:

En ökad risk för MDS/AML har observerats i en epidemiologisk studie efter användning av vissa G-CSF tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och lungcancer (se avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av G-CSF (se avsnitt 4.4).

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av G-CSF och kännetecknas av hypotension, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Kapillärläckagesyndrom förekom i allmänhet hos patienter med avancerad malign sjukdom, sepsis, som tog flera läkemedel för kemoterapi eller genomgick aferes (se avsnitt 4.4).

Aortit kan förekomma efter administrering av G-CSF (se avsnitt 4.4).

Stevens-Johnsons syndrom, Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) kan förekomma efter administrering av G-CSF (se avsnitt 4.4).

Glomerulonefrit kan förekomma efter administrering av G-CSF (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).\*

## **4.9 Överdoser**

En enda forskningsperson som administrerades 40 mg efbemalenograstim alfa under en kemoterapicykel (20 mg injektioner under två varandra följande dagar) rapporterade biverkningar som liknade dem hos forskningspersoner som fick lägre doser av efbemalenograstim alfa.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer; ATC-kod: L03AA18

#### Verkningsmekanism

Human granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) är ett glykoprotein som reglerar produktionen och frisättningen av neutrofiler från benmärgen.

#### Farmakodynamisk effekt

Efbemalenograstim alfa är ett rekombinant fusionsprotein som innehåller G-CSF, en kedja med 16 aminosyror och Fc-delen av humant IgG2. I en lösning bildar efbemalenograstim alfa kovalent bundna dimerer (disulfidbindningar mellan Fc-grupperna) och har en immunoglobulinliknande struktur. Efbemalenograstim alfa är en långtidsverkande form av G-CSF på grund av minskat renalt clearance. Efbemalenograstim alfa och andra G-CSF har identiska verkningsmekanismer och orsakar en markant ökning av antalet neutrofiler i perifert blod inom 24 timmar, med mindre ökning av antalet monocyter och/eller lymfocyter.

Neutrofiler som produceras som respons på G-CSF uppvisar normal eller förbättrad funktion enligt test av kemotaktisk och fagocytisk funktion. I likhet med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller. G-CSF kan främja tillväxten av myeloida celler, inklusive maligna celler *in vitro* och liknande effekter kan ses på vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

### Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie på patienter med bröstcancer utvärderades effekten av efbemalenograstim alfa på varaktigheten av neutropeni och incidensen av febril neutropeni efter administrering av en kemoterapiregim som förknippas med en frekvens av febril neutropeni på 30-40 % (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> och doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka i 4 cykler). Etthundratjugotvå patienter randomiserades 2:1 till att få antingen en engångsdos på 20 mg efbemalenograstim alfa eller placebo cirka 24 timmar (dag 2) efter kemoterapi i cykel 1; alla forskningspersoner fick efbemalenograstim alfa i cyklerna 2-4. Det primära effektmåttet för genomsnittlig duration av neutropeni av grad 4 i cykel 1 var lägre för patienter som randomiserats till efbemalenograstim alfa jämfört med placebo (1,3 dagar mot 3,9 dagar,  $p < 0,001$ ), liksom incidensen av febril neutropeni (5 % mot 26 %,  $p < 0,001$ ). I överensstämmelse med minskningen av febril neutropeni var även incidensen av intravenös användning av antiinfektiva medel under cykel 1 lägre i efbemalenograstim alfa-gruppen jämfört med placebo (4 % mot 18 %).

I ytterligare två randomiserade, aktivt kontrollerade studier jämfördes efbemalenograstim alfa, administrerat som en dos på 20 mg en gång per cykel, med antingen pegfilgrastim en gång per cykel ( $n=393$ ) eller dagligt filgrastim ( $n=239$ ) för att minska neutropenis varaktighet och incidensen av febril neutropeni hos patienter med bröstcancer som fick myelosuppressiv kemoterapi. I jämförelsen med pegfilgrastim fick patienter med metastaserad eller icke-metastaserad bröstcancer en behandling med docetaxel och cyklofosamid. I denna studie var den genomsnittliga varaktigheten av neutropeni av grad 4 i cykel 1 för både efbemalenograstim alfa- och pegfilgrastimgrupperna 0,2 dagar (skillnad 0,0 dagar, 95 % KI -0,1, 0,1). Under hela studien var frekvensen av febril neutropeni 3,0 % hos efbemalenograstim alfa-behandlade patienter jämfört med 0,5 % hos pegfilgrastim-behandlade patienter (skillnad 2,5 %, 95 % KI -7,3 %, 12,4 %). I jämförelsen med filgrastim (median av 8 dagliga doser) fick patienter med icke-metastaserad bröstcancer en behandling med epirubicin och cyklofosamid. I denna studie var den genomsnittliga varaktigheten av neutropeni av grad 4 i cykel 1 för efbemalenograstim alfa-gruppen 0,3 dagar och för filgrastim-gruppen 0,2 dagar (medianskillnad 0,0 dagar, 95 % KI -0,0, 0,0). Under hela studien var frekvensen av febril neutropeni 0,8 % hos efbemalenograstim alfa-behandlade patienter jämfört med 1,7 % hos filgrastim-behandlade patienter (skillnad -0,8 %, 95 % KI -4 %, 2 %).

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in resultaten av studier med Ryzneuta i en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen vid behandling av kemoterapi-inducerad neutropeni (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter subkutan injektion av efbemalenograstim alfa inträffar den högsta serumkoncentrationen av efbemalenograstim alfa efter 36 timmar [min-max: 6-96 timmar] efter dosering och serumkoncentrationerna av efbemalenograstim alfa bibehålls under perioden med neutropeni efter myelosuppressiv kemoterapi.

### Distribution

Den skenbara distributionsvolymen varierar från 395 till 5 679 ml/kg.

### Metabolism

Efbemalenograstim alfa förväntas metaboliseras till små peptider genom kataboliska processer.

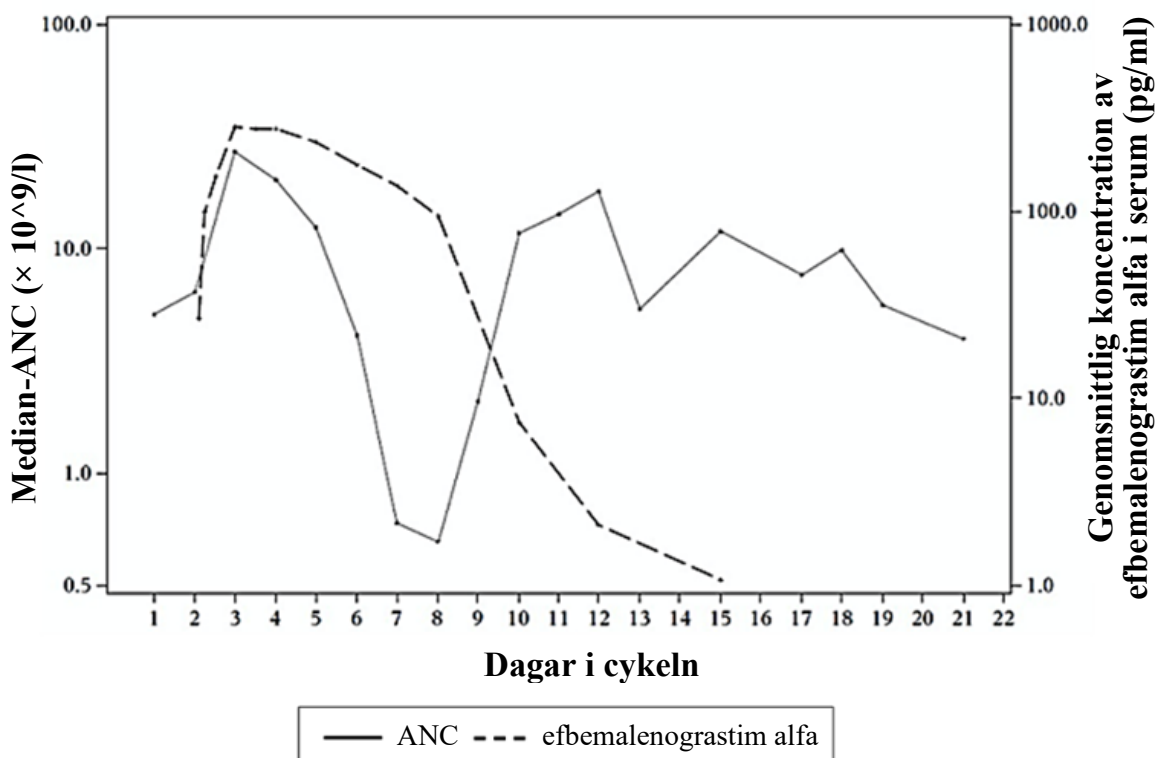
### Eliminering

Efbemalenograstim alfa verkar huvudsakligen elimineras genom neutrofilmedierat clearance, som blir mättat vid högre doser. I överensstämmelse med en självreglerande clearance-mekanism sjunker serumkoncentrationen av efbemalenograstim alfa snabbt vid början av neutrofil återhämtning (se Figur 1). Halveringstiden varierade från 19 till 84 timmar efter subkutan injektion.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Efbemalenograstim alfa uppvisade icke-linjär och tidsberoende farmakokinetik över dosintervallet 30 till 360 mikrog/kg.

**Figur 1. Profil för mediankoncentrationen av efbemalenograstim alfa i serum och absoluta neutrofilantalet (ANC) hos kemoterapi-behandlade patienter efter en engångsinjektion på 320 mikrog/kg**



På grund av den neutrofilmedierade clearance-mekanismen förväntas farmakokinetiken för efbemalenograstim alfa inte påverkas av nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.2).

## Äldre

Begränsade data tyder på att farmakokinetiken för efbemalenograstim alfa hos äldre personer (> 65 år) liknar den hos vuxna.

## Pediatrisk population

Det finns inga tillgängliga data om farmakokinetiken för efbemalenograstim alfa hos barn.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data från konventionella studier av toxicitet vid upprepad dosering visade de förväntade farmakologiska effekterna, inklusive ökning av antalet leukocyter, myeloisk hyperplasi i benmärgen, extramedullär hematopoies och förstörd mjälte.

Inga biverkningar observerades hos avkomman från dräktiga råttor eller kaniner som fick efbemalenograstim alfa subkutant vid kumulativa doser som var cirka 2,6 respektive 0,7 gånger den rekommenderade dosen till människa. Liknande studier av andra G-CSF produkter på kaniner har visat embryo-/fostertoxicitet (embryoförlust) vid kumulativa doser ungefär 4 gånger den rekommenderade dosen till människa, vilket inte observerades när dräktiga kaniner exponerades för den rekommenderade dosen till människa. Studier på råttor visade att reproduktionsförmåga, fertilitet, östruscykel, dagar mellan parning och coitus samt intrauterin överlevnad inte påverkades av efbemalenograstim alfa som administrerades subkutant. Relevansen av dessa resultat för människor är inte känd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumacetattrihydrat  
Isättika  
Sorbitol (E420)  
Polysorbit 20  
Edetinsyra  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Ryzneuta får exponeras för rumstemperatur (inte över 30 °C) under en enda period på högst 48 timmar. Ryzneuta som stått i rumstemperatur i mer än 48 timmar ska kasseras.

Får ej frysas. Oavsiktlig exponering för frystemperaturer under en enda period på mindre än 24 timmar påverkar inte Ryzneutas stabilitet negativt.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förfylld spruta (glas typ I) med gummipropp, nål av rostfritt stål och nålskydd.

Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (latex) (se avsnitt 4.4).

Varje förfylld spruta innehåller 1 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek på en förfylld spruta.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Före användning bör Ryzneuta-lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar. Endast en lösning som är klar och färglös får injiceras

Skaka inte. Överdriven skakning kan aggregera efbemalenograstim alfa och göra det biologiskt inaktivt.

Låt den förfyllda sprutan nå rumstemperatur i cirka 30 minuter innan den injiceras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/24/1793/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 mars 2024

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL ANGES PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN

### KARTONGETIKETT

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ryzneuta 20 mg injektionsvätska, lösning  
efbemalenograstim alfa

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 20 mg efbemalenograstim alfa i 1 ml injektionsvätska, lösning.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetattrihydrat, isättika, sorbitol (E420), polysorbat 20, edetinsyra, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Lösning för injektion

1 förfylld spruta

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk  
Endast för subkutan användning  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.  
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas eller skakas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/24/1793/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERFÖRPACKNING (BRICKA) FÖR FÖRFYLLED SPRUTA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ryzneuta 20 mg injektionsvätska, lösning  
efbemalenograstim alfa

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Evive Biotechnology Ireland LTD

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**SPRUTETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ryzneuta 20 mg injektion  
efbemalenograstim alfa  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Subkutan användning

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Ryzneuta 20 mg injektionsvätska, lösning** efbemalenograstim alfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Ryzneuta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Ryzneuta
3. Hur du får Ryzneuta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ryzneuta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Ryzneuta är och vad det används för**

##### **Vad Ryzneuta är och vad det används för**

Ryzneuta innehåller den aktiva substansen efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa är ett protein som framställs i celler i ett laboratorium. Det tillhör en grupp proteiner som kallas ”cytokiner” och är mycket likt ett naturligt kroppseget protein som kallas granulocytolonistimulerande faktor och medverkar i produktionen av vita blodkroppar i benmärgen. Vita blodkroppar hjälper kroppen att bekämpa infektioner, men kemoterapi kan orsaka en minskning av mängden vita blodkroppar i kroppen. Om antalet vita blodkroppar är för lågt kan kroppen inte bekämpa bakterier, vilket kan öka risken för infektioner.

Ryzneuta ges till vuxna patienter som får cancerläkemedel, så kallad kemoterapi. Ryzneuta ges för att:

- minska varaktigheten av ”neutropeni” (lågt antal vita blodkroppar)
- minska risken för ”febril neutropeni” (lågt antal vita blodkroppar med feber).

Neutropeni och febril neutropeni kan orsakas av användning av läkemedel som förstör snabbt växande celler, t.ex. kemoterapi.

##### **Hur Ryzneuta fungerar**

Ryzneuta verkar genom att hjälpa din benmärg att bilda fler vita blodkroppar som hjälper din kropp att bekämpa infektioner.

#### **2. Vad du behöver veta innan du ges Ryzneuta**

##### **Använd inte Ryzneuta:**

- om du är allergisk mot efbemalenograstim alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Använd inte Ryzneuta om detta gäller dig. Om du är osäker ska du tala med din läkare innan du ges Ryzneuta.

## Varningar och försiktighet

Innan du får Ryzneuta, tala med din läkare om

- du har nyligen haft en allvarlig lunginfektion, vätska i lungorna, inflammerade lungor (interstitiell lungsjukdom) eller en onormal lungröntgen (lungförtätning)
- du har förändrade blodvärden (t.ex. ökat antal vita blodkroppar eller anemi) eller ett lågt trombocytantal som minskar blodets förmåga att koagulera – då kan din läkare komma att vilja övervaka dig närmare
- du har sicklecellanemi – då kan din läkare komma att vilja övervaka ditt tillstånd mer noggrant
- du är allergisk mot latex – nålskyddet på sprutan kan då orsaka allvarliga allergiska reaktioner

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du inte är säker) tala med din läkare innan du ges Ryzneuta.

Under behandling med Ryzneuta ska du vara uppmärksam på följande tecken och symtom:

- lågt blodtryck såsom svaghet och yrsel, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet, röd och rodnad hud, hudutslag och klåda i huden – kan vara tecken på en allergisk reaktion
- hosta, feber och andningssvårigheter – kan vara tecken på akut andningssviktsyndrom (ARDS)
- svullnad eller uppsvälldhet, vattenkastning mindre ofta, andningssvårigheter, svullen mage och mättnadskänsla samt allmän trötthet – kan vara tecken på kapillärläckagesyndrom (ett tillstånd där vätska läcker ut från de små blodkärlen).
- buksmärta uppe till vänster eller smärta högst upp på axeln – kan vara tecken på problem med mjälten (splenomegali, mjältruftur)
- feber, magsmärter, allmän obehagskänsla, ryggsmärtor – kan vara tecken på en inflammerad aorta.

Tala genast om för din läkare om du märker av något av tecknen ovan. Du kan behöva akut medicinsk behandling.

### Blod- och urinkontroller

Din läkare kontrollerar ditt blod och din urin regelbundet – eftersom läkemedel som Ryzneuta kan skada de små filtren (glomeruli) i dina njurar.

### Risk för blodcancer

Om du får en typ av blodcancer som KML, AML eller MDS eller sannolikt kommer att utveckla en blodcancer ska du inte få Ryzneuta, såvida inte din läkare säger det till dig.

### Om läkemedlet slutar fungera som det ska

Om detta läkemedel slutar fungera som det ska kommer din läkare att undersöka orsakerna till detta. Det kan betyda att du har utvecklat antikroppar som hindrar läkemedlet från att verka som det ska.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år eftersom det ännu inte är känt om det är säkert och effektivt i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Ryzneuta**

Tala om för läkare om du ta, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

### Graviditet

Det rekommenderas inte att använda Ryzneuta under graviditet. Det kan finnas en risk för ditt ofödda barn. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du får detta läkemedel.



### Preventivmedel för kvinnor

Kvinnor som kan bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel (födelsekontroll) när de använder Ryzneuta.

### Amning

Det är inte känt om Ryzneuta överförs i bröstmjölken. Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att göra det. Din läkare kommer sedan att hjälpa dig att besluta om du ska sluta amma eller om du ska sluta ta Ryzneuta, med hänsyn till fördelen med att amma barnet och fördelen med Ryzneuta för modern.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Ryzneuta har ingen eller mycket liten effekt på förmågan att framföra fordon eller använda verktyg eller maskiner.

### **Ryzneuta innehåller sorbitol (E420), natrium och latex**

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol i varje dos om 20 mg.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 20 mg dos, dvs. är i princip ”natriumfritt”.

Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (latex), som kan orsaka allergiska reaktioner.

## **3. Hur Ryzneuta ges**

### **Hur du får Ryzneuta**

Ryzneuta ges av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal. Du ska alltid ges Ryzneuta exakt så som din läkare har beskrivit det. Rådfråga din läkare om du är osäker.

Detta läkemedel ges som en injektion under huden (subkutan injektion).

### **Hur mycket och hur ofta Ryzneuta ska ges**

Den rekommenderade dosen är en injektion på 20 mg som ges i slutet av varje kemoterapicykel – minst 24 timmar efter den sista kemoterapidosen för den cykeln.

### **Om du får mer Ryzneuta än du är ordinerad**

Du kan uppleva liknande biverkningar som när du får den rekommenderade dosen. Tala med din läkare om du får mer Ryzneuta än du är ordinerad.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

### **De allvarligaste biverkningarna**

Sök genast läkarvård om du utvecklar något av följande symtom.

- Reaktioner som allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi och angioödem (hudutslag, svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet).
- Smärta i övre vänstra delen av buken eller smärta i vänster axel kan vara symtom på ökad mjältstorlek och mjältruftur, varav det senare kan vara dödligt.
- Hosta, svår eller smärtsam andning, ångest och rastlöshet kan vara tecken på lungsjukdomar, t.ex. lungödem, interstitiell lungsjukdom, lungförtätning, lungfibros, andningssvikt och akut andningssviktsyndrom.
- Svullnad eller uppsvällighet, vilket kan vara förknippat med mindre frekvent vattenkastning, andningssvårigheter, buksvullnad och onormal mättnadskänsla samt en allmän känsla av trötthet. Dessa symtom utvecklas i allmänhet snabbt. Detta kan vara symtom på kapillärläckagesyndrom som innebär att blod läcker ut från de små blodkärlen i kroppen och kräver omedelbar läkarvård.

## Eventuella biverkningar

### Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)

- smärta i skelettet

### Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- smärta i rygg, leder, extremiteter
- illamående
- kräkningar
- diarré
- trötthetskänsla
- svaghetskänsla eller allmän sjukdomskänsla
- feber
- vertigo
- huvudvärk
- förändringar i blodprov:  
hög nivå av vita blodkroppar  
hög nivå av alaninaminotransferas (ALAT)  
hög nivå av aspartataminotransferas (ASAT)

### Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- herpesinfektion
- aptitlöshet
- yrsel
- smakstörning
- muskelspasm
- känsla av domningar, stickningar, brännande känsla (perifer neuropati)
- sömnhet
- vattniga ögon
- hjärtat slår mycket snabbt
- värmevallningar
- vaskulit (inflammation i blodkärlen i huden)
- torr näsa, näsblod
- smärta i mun eller svalg
- hosta
- andningssvårigheter
- inflammation i munslemhinnan (stomatit)
- torr mun
- problem med matsmältningen (t.ex. halsbränna)
- smärta i buken (magen)
- problem att svälja
- håravfall (alopeci)
- hudreaktioner såsom utslag, klåda, nässelfeber, röda fläckar, blåsor, papler, eksem, torr hud
- kallsvettningar
- nattliga svettningar
- smärta i naglar
- muskelsmärta
- nacksmärta
- reaktioner på injektionsstället, inklusive rodnad, smärta och klåda på injektionsstället.
- vätskeretention som orsakar svullnad i underbenen eller händerna (perifer svullnad).
- frossa
- törst
- viktökning
- förändringar i blodprov:  
höga nivåer av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar)  
låga nivåer av neutrofiler  
låga nivåer av vita blodkroppar

lågt hemoglobinvärde (anemi)  
låg nivå av blodplättar  
högt blodsocker  
hög kreatininhalt (mått på njurfunktionen).  
hög nivå av gamma-glutamyltransferas (leverenzym)

### **Biverkningar som har setts med liknande läkemedel, men ännu inte med Ryzneuta**

- blodsjukdomar (myelodysplastiskt syndrom [MDS] eller akut myeloisk leukemi [AML]).
- sicklecellkriser hos patienter med sicklecellanemi
- aortainflammation (det stora blodkärlet som transporterar blodet från hjärtat till kroppen)
- Stevens-Johnsons syndrom, som kan yttra sig som rödaktiga måltavelformade eller cirkelformade fläckar, ofta med centrala blåsor på bålen, hudfjällning, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögon och kan föregås av feber och influensaliknande symtom.
- Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos), som yttrar sig som plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma utslag på extremiteterna och ibland i ansiktet och på halsen med feber. Men även andra faktorer kan spela in.
- skador på de små filtren i dina njurar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystem som anges i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att ge mer information om säkerheten för detta läkemedel.

## **5. Hur Ryzneuta ska förvaras**

Din läkare ansvarar för förvaring av detta läkemedel och för att oanvänd produkt kasseras på rätt sätt. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på kartongen och på sprutetiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i den aktuella månaden.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Du kan ta ut Ryzneuta ur kylskåpet och förvara det i rumstemperatur (inte över 30 °C) i högst 2 dygn. När Ryzneuta har tagits ut ur kylskåpet och nått rumstemperatur (inte över 30 °C) måste det antingen användas inom 2 dygn eller kasseras.

Får ej frysas. Ryzneuta får användas om det av misstag har frysts ned under en enda period på mindre än 24 timmar.

Förvara behållaren i ytterförpackningen av kartong för att skydda mot ljus.

Använd inte detta läkemedel om du märker att det är grumligt eller innehåller partiklar.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Vad Ryzneuta innehåller**

- Den aktiva substansen är efbemalenograstim alfa. Varje förfylld spruta innehåller 20 mg efbemalenograstim alfa i 1 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är natriumacetat trihydrat, isättika, sorbitol (E420), polysorbit 20, edetinsyra (EDTA) och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 ”Ryzneuta innehåller sorbitol (E420), natrium och latex”.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Ryzneuta är en klar, färglös injektionsvätska, lösning (injektionsvätska), i en förfylld spruta av glas (20 mg/1 ml) med nål av rostfritt stål samt nålskydd fästa på sprutan.

Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta.

**INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

APOGEPHA Arzneimittel GmbH  
Kyffhäuserstr. 27.  
01309 Dresden  
Telefon: Version 0351, 3363/3  
Telefax: Version 0351, 3363/440  
E-post: info@apogepha.de

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

## **RYZNEUTA – Användarinstruktioner**

### **Användarinstruktioner Ryzneuta 20 mg injektionsvätska, lösning efbemalenograstim alfa Används för subkutan injektion**

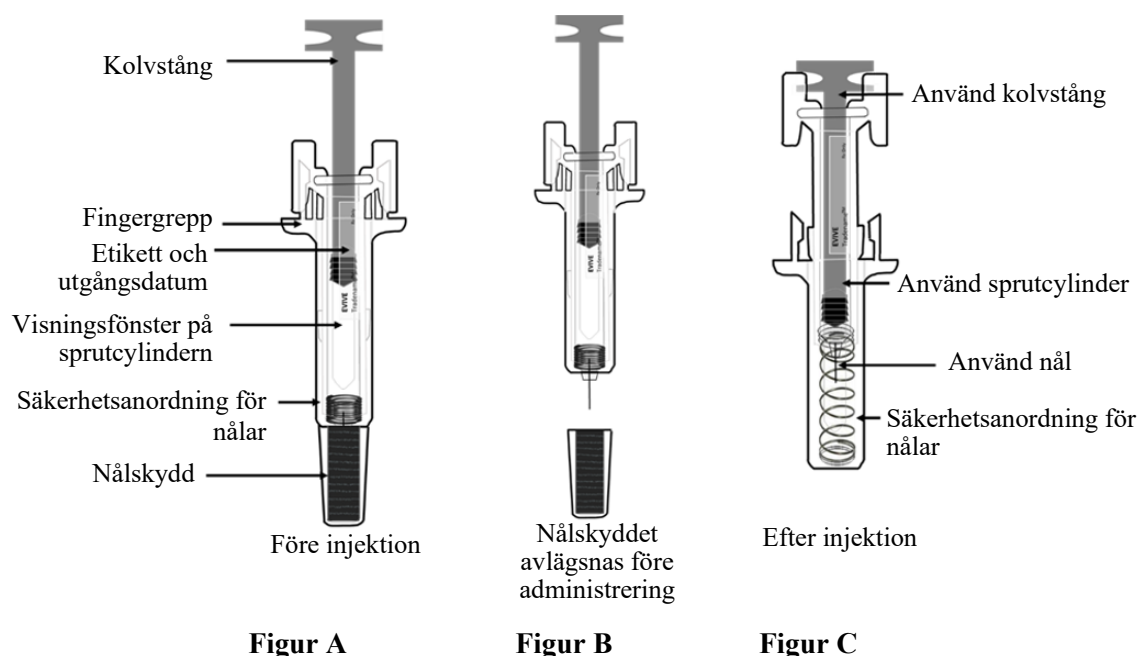
Denna bipacksedel innehåller information om hur du injicerar Ryzneuta – läs hela bruksanvisningen innan du börjar använda Ryzneuta.

#### **Så ser sprutan förfylld med Ryzneuta ut**

**Figur A:** Ny spruta med nålskyddet på

**Figur B:** Ny spruta med nålskyddet av

**Figur C:** Använd spruta som demonstrerar aktiverad säkerhetsanordning



#### **Viktigt: Innan du börjar injicera**

- Ryzneuta är endast avsett för subkutan injektion (injiceras direkt i fettlagret under huden).
- Låt sprutan anta rumstemperatur i cirka 30 minuter innan du ger en injektion.
- Nålen är försedd med ett grått nålskydd som måste avlägsnas före injektionen (se **Figur B**).
- Nålskyddet innehåller torrt naturgummi (latex). Patienten ska inte ges Ryzneuta om denne är allergisk mot latex.
- Den förfyllda sprutan har en nålsäkerhetsanordning som aktiveras för att täcka över nålen efter att injektionen har getts. Nålsäkerhetsanordningen hjälper till att förhindra nålsticksskador (se **Figur C**).
- Kasta använda sprutor i en punkterings säker engångsbehållare för stickande och skärande avfall direkt efter att du har gett injektionen. Se "Kassering av Ryzneuta" i slutet av användarinstruktionerna.

#### **Försiktighetsåtgärder:**

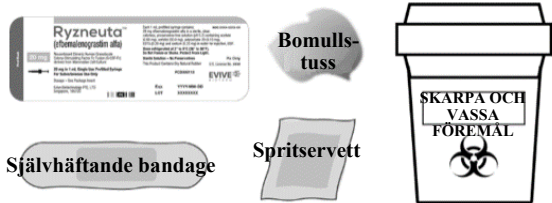
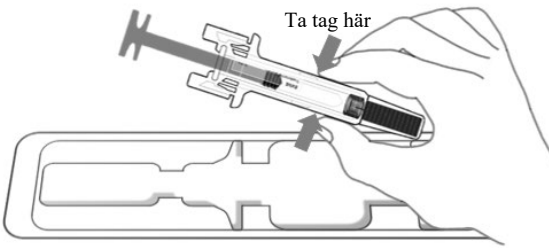
- × Får inte användas efter det utgångsdatum som anges på etiketten till den förfyllda sprutan.
- × Skaka inte den förfyllda sprutan.

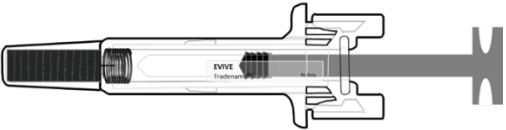
- × Återanvänd inte den förfyllda sprutan.
- × Ta inte bort det grå nålskyddet från den förfyllda sprutan förrän du är redo att injicera.
- × Använd inte den förfyllda sprutan om kartongen är öppen eller skadad.
- × Använd inte den förfyllda sprutan om den har tappats på en hård yta. Den förfyllda sprutan kan vara trasig även om du inte kan se att den är trasig. Använd en ny förfylld spruta.
- × Skjut inte den genomskinliga säkerhetsanordningen över nålen innan du ger injektionen. Detta ”aktiverar” eller låser den genomskinliga säkerhetsanordningen. Om enheten redan är låst, använd en annan förfylld spruta som inte har aktiverats och som är klar att användas.

Tillbehör som behövs för att ge injektionen:

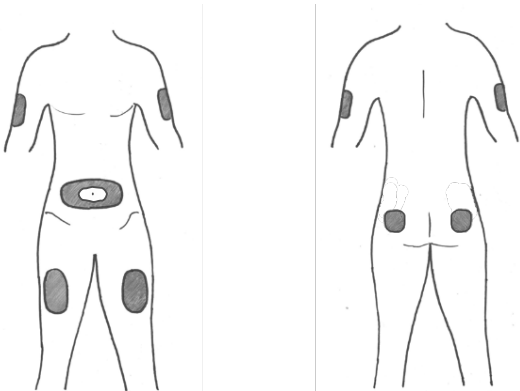
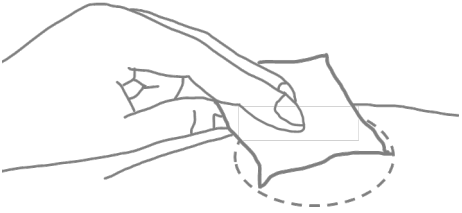
- En förfylld spruta med Ryzneuta
- Sprintservett
- Bomullstuss eller gasbinda
- Självhäftande bandage
- Behållare för stickande och skärande avfall – se ”Kassering av Ryzneuta” i slutet av dessa instruktioner.

## Förbereda Ryzneuta för injektion

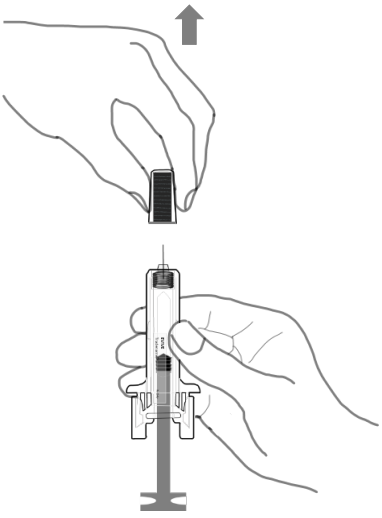
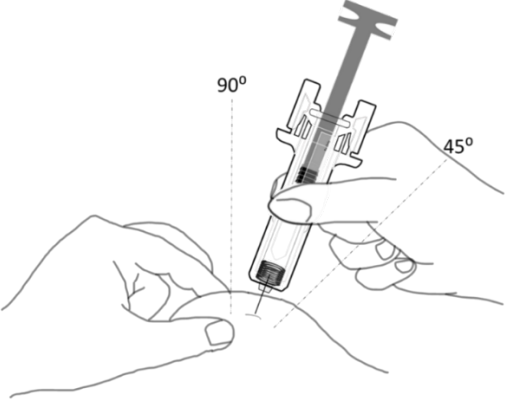
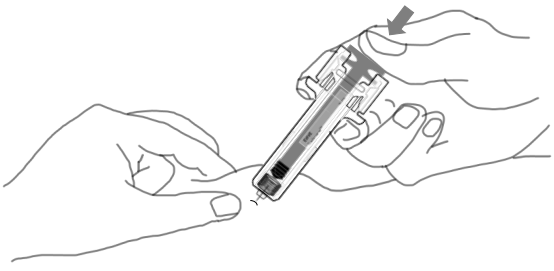
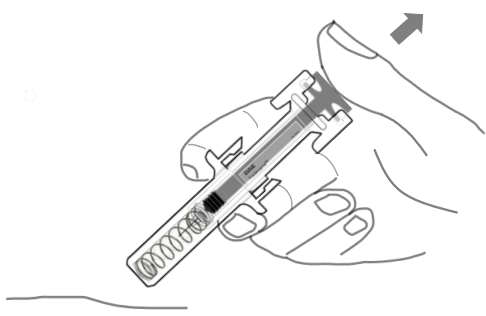
<p>1.</p>	<p>Ta ut Ryzneuta-förpackningen från kylskåpet.</p> <p>Ta ut brickan med sprutan ur kartongen och placera den på en ren, plan arbetsyta.</p> <p>Låt sprutan anta rumstemperatur i cirka 30 minuter innan du ger injektionen.</p> <p>× Värm inte sprutan med en värmekälla och låt inte sprutan ligga i direkt solljus.</p>	
<p>2.</p>	<p>Samla alla tillbehör och placera dem på en ren, väl upplyst arbetsyta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzneuta</li> <li>• Sprintservett</li> <li>• Bomullstuss eller gasbinda</li> <li>• Självhäftande bandage</li> <li>• Behållare för stickande och skärande avfall eller motsvarande behållare som uppfyller de lokala kraven</li> </ul>	 <p>Ryzneuta (ritonavir/sofosbuvir) tabletter</p> <p>Bomullstuss</p> <p>Självhäftande bandage</p> <p>Sprintservett</p> <p>SKARPA OCH VASSA FÖREMÅL</p>
<p>3.</p>	<p>Öppna brickan med sprutan genom att dra tillbaka locket på brickan.</p> <p>Håll i nålens genomskinliga säkerhetsanordning för att ta bort den förfyllda sprutan från brickan enligt bilden.</p> <p>Av säkerhetsskäl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Ta inte i kolvstängan</li> <li>× Ta inte i det grå nålskyddet</li> <li>× Skaka inte</li> </ul>	 <p>Ta tag här</p>

<p>4.</p>	<p>Granska läkemedlet och den förfyllda sprutan.</p> <p>Se till att läkemedlet i den förfyllda sprutan är klart, färglöst och fritt från partiklar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Använd inte den förfyllda sprutan: <ul style="list-style-type: none"> <li>• om läkemedlet är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar. om någon del är sprucken eller trasig</li> <li>• om den har tappats</li> <li>• om det grå nålskyddet saknas eller inte sitter fast ordentligt</li> <li>• om det utgångsdatum som anges på etiketten har passerats.</li> </ul> </li> </ul> <p>I samtliga ovanstående fall ska en ny förfylld spruta användas.</p>	
-----------	---	--

### Förbereda injektionsstället

<p>5.</p>	<p>Välj ett injektionsställe enligt bilden till höger (det grå området). Du kan använda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lår</li> <li>• magområdet, utom ett område på 5 cm runt naveln</li> <li>• övre yttre delen av skinkorna</li> <li>• yttre delen av överarmen.</li> </ul> <p>Om du vill använda samma injektionsområde (t.ex. lår eller arm), se till att det inte är samma injektionsställe som du använde för en tidigare injektion.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Injicera inte i områden där huden är öm, har blåmärken, är röd eller hård.</li> <li>× Injicera inte i områden med ärr eller bristningar.</li> </ul>	
<p>6.</p>	<p>Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten.</p> <p>Rengör injektionsstället med en spritservett. Låt huden torka.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Fläkta eller blås inte på ren hud.</li> <li>× Rör inte vid detta område igen före injiceringen.</li> </ul>	


## Injicering av Ryzneuta

<p><b>7.</b></p>	<p>Håll den förfyllda sprutan i sprutans säkerhetsanordning. Dra försiktigt det grå nålskyddet rakt av och bort från kroppen. Håll hela tiden händerna borta från nålen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>× Det grå nålskyddet får inte vridas eller böjas.</li><li>× Håll inte den förfyllda sprutan i kolvstången.</li><li>× Sätt inte tillbaka det grå nålskyddet på den förfyllda sprutan. Kassera det grå nålskyddet i de vanliga soporna eller i behållaren för stickande och skärande avfall</li></ul>	
<p><b>8.</b></p>	<p>Nyp ihop injektionsstället på patienten för att skapa en fast yta.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Håll kvar nypan. Stick in nålen i huden i 45 till 90 graders vinkel.</li></ul> <p>Viktigt: Håll kvar huden under injektionen för att undvika intramuskulär injektion, och rör inte vid injektionsstället.</p>	
<p><b>9.</b></p>	<p>Tryck den blå kolvstången långsamt och stadigt tills den når botten.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kolvstången måste tryckas in helt för att hela dosen ska injiceras.</li></ul>	
<p><b>10.</b></p>	<p>När hela dosen har injicerats fortsätter du att trycka för att aktivera säkerhetsanordningen.</p> <p>Släpp långsamt tummen från kolvstången tills säkerhetsanordningen är helt aktiverad.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nålen dras automatiskt tillbaka från huden och in i cylindern.</li><li>• Anordningen låses i läge och skyddar nålen.</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>× Försök inte att trycka på kolvstången för att exponera nålen.</li></ul>	



<b>11.</b>	<p>Inspektera sprutcyllindern när nålen har avlägsnats.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Om det ser ut som om det fortfarande finns läkemedel kvar i sprutcyllindern betyder det att en full dos inte har administrerats.</li> </ul> <p>Undersök injektionsstället.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Om det kommer blod, tryck en bomullstuss eller gasbinda mot injektionsstället.</li> <li>• Lägg vid behov ett självhäftande bandage.</li> </ul> <p>× Gnugga inte på injektionsstället.</p>
------------	--

## Kassering av Ryzneuta

<b>12.</b>	<p>Lägg den använda förfyllda sprutan i en behållare för stickande och skärande avfall direkt efter användning.</p> <p>× Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.</p>	
<b>13.</b>	<p>När behållaren för stickande och skärande avfall är nästan full ska du följa gemensamma regler eller lokala lagar för hur den ska kasseras på rätt sätt.</p>	