

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ryzneuta® 20 mg Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Fertigspritze enthält 20 mg Efbemalenograstim alfa* in 1 ml Injektionslösung. Die Konzentration beträgt 20 mg/ml.

*Rekombinantes humanes Granulozyten-koloniestimulierendes Faktor-Fc-Fusionsprotein aus Säugerzellkultur.

Die Stärke dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Stärke eines anderen (pegylierten oder nicht-pegylierten) Proteins der gleichen Therapiekategorie verglichen werden. Nähere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiet

Ryzneuta® wird angewendet zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei erwachsenen Patienten mit malignen Tumoren (ausgenommen von chronisch myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom), die mit einer zytotoxischen Chemotherapie behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Ryzneuta® sollte durch Ärzte, die in der Onkologie und/oder Hämatologie erfahren sind, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Bei jedem Chemotherapiezyklus wird eine 20 mg-Dosis (eine Fertigspritze) Ryzneuta® empfohlen, die frühestens 24 Stunden nach Gabe der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht wird.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung einschließlich derjenigen mit

terminaler Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ryzneuta® bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ryzneuta® wird subkutan angewendet. Es wird in einer Fertigspritze geliefert und manuell verabreicht.

Die Injektionen sollten an Körperstellen wie Oberschenkel, Bauch, Gesäß oder Oberarme verabreicht werden.

Hinweise zum Umgang mit dem Arzneimittel vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Malignes Zellwachstum

Der Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) kann das Wachstum myeloischer Zellen in vitro fördern, und bei manchen nicht-myeloischen Zellen lassen sich in vitro vergleichbare Wirkungen beobachten.

Bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, chronisch myeloischer Leukämie oder akuter myeloischer Leukämie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Efbemalenograstim alfa nicht untersucht. Aus diesem Grund sollte das Arzneimittel bei solchen Patienten nicht angewendet werden.

Bei Patienten, die hochdosierte Chemotherapeutika erhalten, wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Efbemalenograstim alfa nicht untersucht. Dieses Arzneimittel sollte nicht zur Steigerung der Dosis zytotoxischer Chemotherapeutika über die etablierten Dosisregimes hinaus verwendet werden.

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSF wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion

zusammen mit einer erhöhten Neutrophilenzahl können erste Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. In solchen Fällen sollte Efbemalenograstim alfa nach Ermessen des Arztes abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Glomerulonephritis

Bei Patienten, die G-CSF wie Filgrastim und Pegfilgrastim erhielten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Für gewöhnlich klangen Ereignisse einer Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder Absetzen von G-CSF ab. Eine Überwachung mittels Urinanalysen wird empfohlen.

Kapillarlecksyndrom

Ein Kapillarlecksyndrom wurde nach der Verabreichung von G-CSF berichtet, gekennzeichnet durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration. Patienten, die Symptome eines Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Splenomegalie und Milzruptur

Nach der Verabreichung von Efbemalenograstim alfa wurden bei Patienten Fälle von Splenomegalie, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, berichtet. Fälle von Milzrupturen, darunter auch Fälle mit tödlichem Verlauf, wurden nach der Verabreichung von G-CSF berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Aus diesem Grund sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der linken Schulterregion berichten.

Thrombozytopenie und Anämie

Die Behandlung mit Efbemalenograstim alfa allein schließt eine Thrombozytopenie und Anämie nicht aus, weil eine myelosuppressive Chemotherapie in voller Dosis nach dem vorgeschriebenen Zeitplan aufrechterhalten wird. Eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämatokrits wird empfohlen. Bei der Verabreichung von Chemotherapeutika als Mono- oder Kombinationstherapie, die bekanntlich eine schwere Thrombozytopenie hervorrufen, ist besondere Vorsicht angebracht.

Sichelzellanämie

Die Anwendung von G-CSF bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Sichelzellanämie wurde mit Sichelzellkrisen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten Ärzte bei der Verschreibung von Efbemalenograstim alfa bei Patienten mit Sichelzellanämie Vorsicht walten lassen; klinische Parameter und

Laborstatus sollten vom Arzt auf angemessene und engmaschige Weise überwacht werden, falls mit der Gabe dieses Arzneimittels eine mögliche Verbindung zur Milzvergrößerung und Sichelzellkrise besteht.

Leukozytose

Bei Patienten, die G-CSF erhielten, wurde ein Leukozytenspiegel von $\geq 100 \times 10^9/l$ beobachtet. Es wurden keine Nebenwirkungen berichtet, die unmittelbar mit dieser Art von Leukozytose in Verbindung stehen. Ein derartiger Anstieg weißer Blutkörperchen, der typischerweise 24 bis 48 Stunden nach der Verabreichung von G-CSF beobachtet wurde, ist vorübergehender Natur und entspricht den pharmakodynamischen Wirkungen dieses Arzneimittels. Im Einklang mit den klinischen Wirkungen und dem möglichen Auftreten einer Leukozytose sollten die Leukozytenwerte während der Therapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Das Arzneimittel sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach dem erwarteten Nadir $50 \times 10^9/l$ übersteigen.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich schwerer allergischer Reaktionen, während der initialen oder einer nachfolgenden Behandlung wurde bei Patienten beobachtet, die mit G-CSF behandelt wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Efbemalenograstim alfa dauerhaft abgesetzt werden. Wenden Sie Efbemalenograstim alfa nicht bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Efbemalenograstim alfa in der Anamnese an. Bei der Anwendung von Efbemalenograstim alfa bei Patienten mit schwerwiegenden allergischen Reaktionen gegenüber anderen G-CSF-Produkten ist Vorsicht angebracht, da das Risiko einer Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen werden kann. In solchen Fällen sollte Efbemalenograstim alfa im Ermessen des Arztes verabreicht werden, wobei Risiken und Nutzen auf angemessene Weise beurteilt werden müssen. Wenn eine schwerwiegende allergische Reaktion auftritt, ist eine angemessene Therapie zu verabreichen, und der Patient muss mehrere Tage lang engmaschig überwacht werden.

Stevens-Johnson-Syndrom

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), das lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen kann, wurde selten in Verbindung mit der G-CSF-Behandlung berichtet. Wenn bei dem Patienten das SJS aufgrund von Efbemalenograstim alfa auftritt, darf die Behandlung mit Efbemalenograstim alfa bei diesem Patienten nicht mehr erneut eingeleitet werden.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer

Immunogenität. Die Entstehungsraten von Antikörpern gegen Efbemalenograstim alfa sind generell niedrig. Wie bei allen Biologika traten erwartungsgemäß bindende Antikörper auf, die gegenwärtig jedoch nicht mit einer neutralisierenden Aktivität assoziiert sind.

Aortitis

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten über Aortitis berichtet. Zu den aufgetretenen Symptomen zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab (siehe Abschnitt 4.8).

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs

Nach der Anwendung von G-CSF (z. B. Pegfilgrastim) in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs wurden in manchen Fällen ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) und eine akute myeloische Leukämie (AML) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs sollten auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

Weitere Warnhinweise

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ryzneuta® bei der Mobilisierung von Progenitorzellen im Blut von Patienten oder gesunden Spendern ist noch nicht umfassend untersucht.

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Reaktion auf eine Wachstumsfaktortherapie wurde mit vorübergehenden positiven Knochenbildbefunden in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Auslegung von Befunden von bildgebenden Verfahren der Knochen berücksichtigt werden.

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol pro Fertigspritze. Die additive Wirkung von gleichzeitig verabreichten Präparaten, die Sorbitol (oder Fructose) enthalten, sowie die Aufnahme von Sorbitol (oder Fructose) mit der Nahrung sollten berücksichtigt werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 20 mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Naturkautschuk – Latex

Die Nadelhülle der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (Latex), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der möglichen Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie sollte Efbemalenograstim alfa mindestens 24 Stunden nach Verabreichung der zytotoxischen Chemotherapie und mindestens 14 Tage vor der nächsten chemotherapeutischen Dosis angewendet werden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Ryzneuta® und der Chemotherapie (d. h. am selben Tag) wurde eine Verstärkung der Myelosuppression nachgewiesen.

Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Prüfungen nicht konkret untersucht worden.

Die potenzielle Wechselwirkung mit Lithium, das auch die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, wurde nicht konkret untersucht. Es gibt keine Hinweise auf eine Gefährdung durch diese Wechselwirkung.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ryzneuta® wurde bei Patienten, die Chemotherapeutika in Verbindung mit verzögerter Myelosuppression wie Nitrosoharnstoffen erhalten, nicht bewertet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten mit der Anwendung von Efbemalenograstim alfa bei Schwangeren vor. Obgleich tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität ergaben (siehe Abschnitt 5.3), wird die Anwendung von Ryzneuta® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Efbemalenograstim alfa in die Muttermilch übergeht; ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Ryzneuta® zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ryzneuta® verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei kumulativen wöchentlichen Dosen, die (ausgehend von der Körperoberfläche) ungefähr 2,2-mal höher als die für den Menschen empfohlene Dosis sind, zeigte Efbemalenograstim alfa keinen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit oder Fertilität männlicher und weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ryzneuta® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Knochenschmerzen (sehr häufig [≥ 1/10]). Rückenschmerzen, Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten traten häufig auf (≥ 1/100 bis < 1/10). Muskuloskeletale Schmerzen waren generell leicht bis mäßig, vorübergehender Natur und wurden bei den meisten Patienten mit Standard-Analgetika unter Kontrolle gebracht.

Schwerwiegende Angioödeme traten bei nachfolgenden Behandlungen mit Efbemalenograstim alfa auf (gelegentlich [≥ 1/1 000 bis < 1/100]).

Fälle von Splenomegalie, die im Allgemeinen asymptomatisch verlaufen, treten gelegentlich auf. Fälle von Milzrupturen, darunter auch Fälle mit tödlichem Verlauf, wurden nach der Verabreichung von G-CSF berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Behandlung mit Efbemalenograstim alfa traten gelegentliche pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenödem auf. Andere pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Pneumonie, Lungeninfiltraten und Lungenfibrose wurden nach Verabreichung von G-CSF berichtet. Fälle von respiratorischem Versagen oder ARDS wurden nach der Verabreichung von G-CSF berichtet, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4).

Vereinzelte Fälle von Sichelzellkrisen wurden mit der Anwendung von G-CSF bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder Sichelzellanämie assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich

sein kann, wenn sich die Behandlung verzögert, wurde bei Krebspatienten, die sich nach der Verabreichung von G-CSFs einer Chemotherapie unterzogen haben, berichtet; siehe Abschnitt 4.4 und nachstehenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Efbemalenograstim alfa wurde anhand der Ergebnisse klinischer Studien beurteilt. Nebenwirkungen werden nach der Systemorganklasse gemäß MedDRA in Gruppen und nach folgender Konvention in Häufigkeitsgruppen aufgeteilt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen		
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpesinfektion ²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Splenomegalie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperglykämie, verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen ¹	Schwindel, Geschmacksstörung ² , Muskelkrämpfe, periphere Neuropathie ² , Schlafstörung
Augenerkrankungen			Verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel ¹	
Herzkrankungen			Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen			Vaskulitis, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenödem, Epistaxis, Schmerzen im Oropharynx, Husten, Dyspnoe, trockene Nasenschleimhaut
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit ¹ , Durchfall ¹ , Erbrechen ¹	Stomatitis, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Dysphagie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Haarausfall (Alopezie), Nesselsucht (Urtikaria) ¹ , allergische Dermatitis, Hautausschlag, Dermatitis, Erythem, toxische Hauteruption, makulopapulärer Hautausschlag, Pruritus, Ekzem, trockene Haut, Hauterkrankung, Angioödem, kalter Schweiß, nächtliche Schweißausbrüche, Onychalgie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochenschmerzen	Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in den Gliedmaßen	Myalgie, Osteoarthropathie, Muskuloskeletale Schmerzen, Nackenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie ¹ , Erschöpfung ¹ , Pyrexie ¹	Reaktionen an der Einstichstelle ² , peripheres Ödem, Schüttelfrost, Durst
Untersuchungen		Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen ¹ , Erhöhte Alanin-Aminotransferase ¹ , Erhöhte Aspartat-Aminotransferase ¹	Erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten, Erhöhter Kreatininwert im Blut, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase Gewichtszunahme

Die Häufigkeit wurde anhand statistischer Berechnungen eingeschätzt, die auf den Daten von 488 Patienten beruhten, die Ryzneuta® im Rahmen von vier klinischen Studien erhielten.

¹ Siehe unten stehender Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

² Bezieht sich auf mehrere Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, wurden häufige Fälle von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Asthenie, Ermüdung, Fieber, Schwindel und Kopfschmerzen berichtet.

Ein Fall von schwerer Urtikaria nach der Behandlung mit Efbemalenograstim alfa wurde berichtet.

Nach der Behandlung mit Efbemalenograstim alfa wurde häufig ein Anstieg der Anzahl weißer Blutkörperchen berichtet. Fälle von Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 100 \times 10^9/l$) wurden nach der Verabreichung von G-CSF berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werte wurden häufig bei Patienten beobachtet, die Efbemalenograstim alfa nach einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten hatten. Diese Erhöhungen sind vorübergehender Natur und gehen auf die Ausgangswerte zurück.

Bestimmte unerwünschte Wirkungen wurden in klinischen Studien mit Efbemalenograstim alfa noch nicht beobachtet, werden aber allgemein als auf G-CSF und Derivate zurückzuführen angesehen:

Nach der Anwendung von G-CSF in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs wurde in einer epidemiologischen Studie in manchen Fällen ein erhöhtes Risiko von MDS/AML beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Verabreichung von G-CSF wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Kapillarlecksyndrom wurden nach der Verabreichung von G-CSF berichtet, was durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödemen und Hämokonzentration gekennzeichnet ist. Das Kapillarlecksyndrom trat im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen auf, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere Chemotherapeutika erhalten oder sich einer Apherese unterzogen hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Verabreichung von G-CSF kann Aortitis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Verabreichung von G-CSF können das Stevens-Johnson-Syndrom bzw. das Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Verabreichung von G-CSF kann Glomerulonephritis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf

Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Person, die während eines Chemotherapiezyklus 40 mg Efbemalenograstim alfa (20 mg-Injektionen an aufeinanderfolgenden Tagen) erhielt, wurden Nebenwirkungen berichtet, die ähnlich waren wie die bei Patienten, die niedrigere Dosen Efbemalenograstim alfa erhielten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, koloniestimulierende Faktoren;

ATC-Code: L03AA18

Wirkmechanismus

Der humane Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das die Produktion und Freisetzung von neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark regelt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Efbemalenograstim alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das G-CSF, einen 16-Aminosäure-Linker und den Fc-Anteil des humanen IgG2 enthält. In Lösung bildet Efbemalenograstim alfa kovalent verknüpfte Dimere (Disulfidbrücken zwischen Fc-Teilen) und hat eine immunglobulinartige Struktur. Efbemalenograstim alfa ist eine Form von G-CSF mit verlängerter Wirkungs-dauer aufgrund verminderter renalen Clearance. Efbemalenograstim alfa und andere G-CSFs haben identische Wirkungsmechanismen; innerhalb von 24 Stunden führen sie zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut bei geringem Anstieg der Monozyten und/oder Lymphozyten.

Die als Reaktion auf eine Behandlung mit G-CSF gebildeten neutrophilen Granulozyten verfügen über eine normale oder erhöhte Funktionsfähigkeit, wie in Versuchen zur chemotaktischen und phagozytischen Funktion gezeigt werden konnte. Wie andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren hat G-CSF *in vitro* stimulierende Eigenschaften auf menschliche Endothelzellen gezeigt. G-CSF kann das Wachstum myeloider Zellen, einschließlich maligner Zellen, *in vitro* fördern; ähnliche Wirkungen können bei einigen nicht-myeloischen Zellen *in vitro* beobachtet werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie mit Brustkrebspatientinnen wurde die Wirkung von Efbemalenograstim alfa auf die Neutropeniedauer und die Inzidenz der febrilen Neutropenie nach chemotherapeutischer Behandlung mit einer febrilen Neutropenierate von 30 – 40 % (Docetaxel 75 mg/m² und Doxorubicin 60 mg/m² alle 3 Wochen über 4 Zyklen) untersucht. 122 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten ca. 24 Stunden (Tag 2) nach Chemotherapie in Zyklus 1 entweder eine 20 mg-Einzeldosis Efbemalenograstim alfa oder Placebo; in den Zyklen 2 bis 4 erhielten alle Studienteilnehmer Efbemalenograstim alfa. Der primäre Endpunkt mittlerer Dauer einer Neutropenie 4. Grades in Zyklus 1 war bei Patienten, die in die Efbemalenograstim alfa-Gruppe randomisiert worden waren, niedriger im Vergleich zu Placebo (1,3 Tage ggü. 3,9 Tagen, $p < 0,001$) wie auch die Inzidenz einer febrilen Neutropenie (5 % ggü. 26 %, $p < 0,001$). Die Inzidenz der Anwendung intravenös verabreichter Antiinfektiva in Zyklus 1 im Einklang mit der Senkung der febrilen Neutropenie war bei Patienten in der Efbemalenograstim alfa-Gruppe ebenfalls niedriger als bei Patienten in der Placebo-Gruppe (4 % ggü. 18 %).

In zwei weiteren randomisierten, aktiv kontrollierten Studien wurde die einmalige 20 mg-Gabe Efbemalenograstim alfa pro Zyklus entweder mit einer einmaligen Gabe Pegfilgrastim ($n = 393$) pro Zyklus oder einer täglichen Gabe Filgrastim ($n = 239$) hinsichtlich der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz der febrilen Neutropenie bei Patientinnen mit Brustkrebs verglichen, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhielten. Beim Vergleich mit Pegfilgrastim erhielten Patienten mit metastasiertem oder nicht-metastasiertem Brustkrebs eine Docetaxel- und Cyclophosphamid-Chemotherapie. In dieser Studie betrug die mittlere Dauer der Neutropenie 4. Grades in Zyklus 1 in der Efbemalenograstim alfa- und Pegfilgrastim-Gruppe 0,2 Tage (Differenz 0,0 Tage, 95 % KI-0,1, 0,1). Insgesamt lag die Rate für die febrile Neutropenie in der Studie bei 3 % bei mit Efbemalenograstim alfa behandelten Patientinnen ggü. 0,5 % bei mit Pegfilgrastim behandelten Patientinnen (Differenz 2,5 %, 95 % KI -7,3 %, 12,4 %). Im Vergleich zu Filgrastim (Median von 8 täglichen Dosen) erhielten Patientinnen mit nicht-metastasiertem Brustkrebs eine Epirubicin- und Cyclophosphamid-Chemotherapie. In dieser Studie betrug die mittlere Dauer der Neutropenie 4. Grades in Zyklus 1 0,3 Tage in der Efbemalenograstim alfa-Gruppe und 0,2 Tage in der Filgrastim-Gruppe (mediane Differenz 0,0 Tage, 95 % KI-0,0, 0,0). Insgesamt lag die Rate für

die febrile Neutropenie in der Studie bei 0,8 % bei mit Efbemalenograstim alfa behandelten Patientinnen ggü. 1,7 % bei mit Filgrastim behandelten Patientinnen (Differenz -0,8 %, 95 % KI -4 %; 2 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ryzneuta® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der chemotherapeutisch induzierten Neutropenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Injektion von Efbemalenograstim alfa wird die maximale Serumkonzentration von Efbemalenograstim alfa nach 36 Stunden [min-max: 6 – 96 Stunden] nach der Dosierung erreicht und die Serumkonzentrationen von Efbemalenograstim alfa bleiben nach myelosuppressiver Chemotherapie für die Dauer der Neutropenie erhalten.

Verteilung

Das offensichtliche Distributionsvolumen reicht von 395 bis 5679 ml/kg.

Biotransformation

Efbemalenograstim alfa wird voraussichtlich katabol in kleine Peptide verstoffwechselt.

Elimination

Efbemalenograstim alfa scheint überwiegend durch eine durch neutrophile Granulozyten vermittelte Clearance, die bei höheren Dosen eine Sättigung erreicht, eliminiert zu werden. Einem selbstregulierenden Clearance-Mechanismus entsprechend sinkt die Serumkonzentration von Efbemalenograstim alfa rasch, sobald sich die neutrophilen Granulozyten zu erholen beginnen (siehe Abbildung 1). Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion betrug zwischen 19 und 84 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Efbemalenograstim alfa wies eine Nicht-Linearität und zeitabhängige Pharmakokinetik über den Dosierungsbereich von 30 bis 360 µg/kg auf.

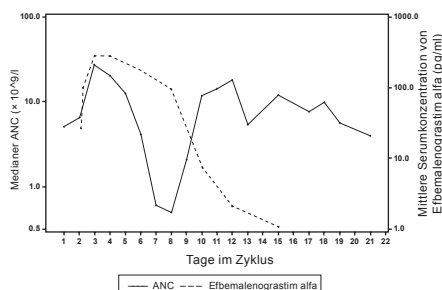


Abbildung 1. Profil der medianen Serumkonzentration von Efbemalenograstim alfa und der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) bei chemotherapeutisch behandelten Patienten nach einer injizierten Einzeldosis von 320 µg/kg

Aufgrund des durch neutrophile Granulozyten vermittelten Clearance-Mechanismus dürfte die Pharmakokinetik von Efbemalenograstim alfa erwartungsgemäß nicht durch Funktionsstörungen der Niere oder der Leber beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Personen

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Efbemalenograstim alfa bei älteren Patienten (> 65 Jahre) der bei erwachsenen Patienten ähnlich ist.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Efbemalenograstim alfa bei Kindern vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten die erwarteten pharmakologischen Wirkungen. Diese schließen Erhöhungen der Leukozytenzahl, myeloische Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Hämatopoese und Milzvergrößerung ein.

Bei den Nachkommen trächtiger Ratten oder Kaninchen, die Efbemalenograstim alfa subkutan in kumulierten Dosen von jeweils dem ca. 2,6- und 0,7-fachen der empfohlenen humantherapeutischen Dosis erhielten, wurden keine unerwünschten Ereignisse beobachtet. Jedoch wurde im Rahmen von vergleichbaren Studien mit Kaninchen zu anderen G-CSF-Präparaten gezeigt, dass diese bei kumulierten Dosen von ca. dem 4-fachen der empfohlenen humantherapeutischen Dosis eine embryonale/fetale Toxizität (Embryoletalität) verursachen. Bei trächtigen Kaninchen, die die empfohlene humantherapeutische Dosis erhielten, wurde dies nicht beobachtet. Studien an Ratten ergaben, dass eine subkutane Anwendung von Efbemalenograstim alfa keine Auswirkungen auf Reproduktionsleistung, Fertilität, Brunstzyklus, Zeitraum zwischen Paarung und Koitus und intrauterines Überleben hatte. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumacetat-Trihydrat
- Eisessig
- Sorbitol (E420)
- Polysorbat 20
- Edetinsäure
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Ryzneuta® kann einmalig bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) aufbewahrt werden. Ryzneuta®, das länger als 48 Stunden bei Raumtemperatur gelagert wurde, muss verworfen werden.

Nicht einfrieren. Sollte Ryzneuta® versehentlich einmalig über einen Zeitraum von weniger als 24 Stunden Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes ausgesetzt werden, hat dies keine nachteilige Auswirkung auf die Stabilität von Ryzneuta®.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Glas Typ I) mit Gummistopfen, Injektionsnadel (Edelstahl) und Nadelhülle.

Die Nadelhülle der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (Latex) (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Fertigspritze enthält 1 ml Injektionslösung.

Packungsgröße mit einer Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss die Ryzneuta®-Lösung optisch auf sichtbare Partikel geprüft werden. Es dürfen nur klare, farblose Lösungen injiziert werden.

Nicht schütteln. Starkes Schütteln kann zur Aggregation von Efbemalenograstim alfa führen, sodass es biologisch inaktiv wird.

Die Fertigspritze sollte vor der Injektion 30 Minuten lang Raumtemperatur erreichen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Ryzneuta® 20 mg Injektionslösung



- 7. Inhaber der Zulassung**
Evive Biotechnology Ireland LTD
20 Kildare Street
Dublin 2
D02 T3V7
Irland
- 8. Zulassungsnummer(n)**
EU/1/24/1793/001
- 9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung** Datum
der Erteilung der Zulassung:
21. März 2024
- 10. Stand der Information**
August 2024
Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internet-
seiten der Europäischen Arzneimittel-
Agentur <http://www.ema.europa.eu>
verfügbar.
-
- 11. Verschreibungsstatus**
Verschreibungspflichtig
- 12. Packungsgrößen in Deutschland**
1 Fertigspritze mit 20 mg Efbemaleno-
grastim alfa
- 13. Kontaktadresse in Deutschland**
APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
D-01309 Dresden
Telefon: +49 351 3363-3
Fax: +49 351 3363-440
E-Mail: info@apogepha.de
www.apogepha.de
www.ryzneuta.de