

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII (Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V), Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Aktualisierung von Vergleichsgrößen) – Koloniestimulierende Faktoren, pegyliert, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 2. Oktober 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Anlage .....</b>	<b>6</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V ist bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach Satz 3 Nummer 3 (medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen. Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Wurde für ein Arzneimittel nach § 35a Absatz 1 Satz 4 SGB V keine therapeutische Verbesserung festgestellt, ist es in dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V in die Festbetragsgruppe nach § 35 Absatz 1 SGB V mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln einzuordnen (§ 35a Absatz 4 Satz 1 SGB V). Ein gesondertes Stellungnahmeverfahren gemäß § 35 Absatz 1b Satz 7 sowie Absatz 2 SGB V ist nicht durchzuführen (§ 35a Absatz 4 Satz 3 SGB V). Der Beschluss ist Teil der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, § 94 Absatz 1 SGB V gilt nicht (§ 35a Absatz 3 Satz 7 SGB V).

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Zulassungsinhaberin Evive Biotechnology Ireland LTD wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aufgefordert, rechtzeitig, d. h. spätestens zum Zeitpunkt der Aufnahme des Arzneimittels Ryzneuta® mit dem Wirkstoff Efbemalenograstim alfa in die große deutsche Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe), ein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss einzureichen. Ausbietungsdatum war der 1. August 2024.

Die Rechtsfolge der unternehmerischen Entscheidung, zum maßgeblichen Zeitpunkt auf die Übermittlung eines Dossiers zu verzichten, ist die Feststellung eines nicht belegten Zusatznutzens. Eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bzw. pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit hat der pharmazeutische Unternehmer nicht reklamiert.

Als Ausgangspunkt für die Feststellung, ob ein Arzneimittel pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Arzneimitteln in einer bestehenden Festbetragsgruppe ist, ist die amtliche ATC-Klassifikation nach § 73 Absatz 8 Satz 5 SGB V heranzuziehen, wobei die Ebene 1 die anatomische, die Ebenen 2 bis 4 die therapeutische und die Ebene 5 die chemische Klassifikation widerspiegelt. Der Wirkstoff Efbemalenograstim alfa hat den ATC-Code L03AA18.

Die bereits eingruppierten Wirkstoffe haben folgende ATC-Codes:

Lipegfilgrastim	L03AA14
Pegfilgrastim	L03AA13

Damit sind alle betreffenden Wirkstoffe demselben ATC-Code auf Ebene 4 zugeordnet (ATC-Code L03AA).

Alle in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der koloniestimulierenden Faktoren. Es handelt sich bei allen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe um rekombinant hergestellte Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren (G-CSF), die die Entstehung neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark regulieren. Bei den Wirkstoffen Lipegfilgrastim und Pegfilgrastim handelt es sich um pegylierte Derivate von G-CSF, während es sich bei Efbemalenograstim alfa um ein unpegyliertes Fusionsprotein von G-CSF handelt. Alle in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe zeichnen sich gegenüber dem Wirkstoff Filgrastim durch eine verlängerte Verweildauer im Körper aus, die auf einer verminderten renalen Clearance beruht. Den Wirkstoffen ist damit ein für die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten rekombinant hergestellten G-CSF-Präparate aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Reduktion der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz febriler Neutropenie nach Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Damit liegt bei der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 gemäß § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 SGB V eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der einzugruppierenden Wirkstoffe, wie sie § 35a Absatz 4 SGB V fordert, vor.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Bei der Umbenennung der Festbetragsgruppe, bei der die Angabe „pegyliert“ in „langwirksam“ geändert wird, handelt es sich lediglich um eine klarstellende Anpassung, die den Gruppenzuschnitt qualitativ nicht ändert. Mit dieser Anpassung wird insofern nur nachvollzogen, was bei der Bildung der Festbetragsgruppe mit Beschluss vom 16. September 2021 (BAnz AT 05.11.2021 B2) im Hinblick auf die Zusammenfassung koloniestimulierender Faktoren mit langer Halbwertszeit, die sich bis zur Zulassung von Efbemalenograstim alfa durch eine Pegylierung der Wirkstoffe ergeben hat, bereits intendiert war. Bei Efbemalenograstim alfa handelt es sich erstmals um einen unpegylierten langwirksamen koloniestimulierenden Faktor. Mit Blick auf die vorgenommene klarstellende Anpassung ist kein Stellungsverfahren durchzuführen. Mit der klarstellenden Anpassung ist keine Änderung dergestalt verbunden, dass Arzneimittel erstmalig von der Gruppenbeschreibung erfasst würden.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist in den Beratungen zur Feststellung eines Zusatznutzens von Efbemalenograstim alfa und zur Aktualisierung einschließlich Umbenennung der Festbetragsgruppe „Koloniestimulierende Faktoren, pegyliert, Gruppe 1“ in Stufe 2 zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen von Efbemalenograstim alfa nach § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V als nicht belegt gilt, die Voraussetzungen nach § 35a Absatz 4 Satz 1 SGB V erfüllt sind und demzufolge Efbemalenograstim alfa in die Festbetragsgruppe „Koloniestimulierende Faktoren, pegyliert, Gruppe 1“ in Stufe 2 nach § 35a Absatz 4 Satz 1 i. V. m. § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 SGB V (Festbetragsgruppenbildung) einzuordnen ist.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Koloniestimulierende Faktoren, pegyliert, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt geändert:

- Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs „Efbemalenograstim alfa“,
- daraus folgende klarstellende Umbenennung der Gruppenbezeichnung in „langwirksam“ statt „pegyliert“.

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigelegt.

Von der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 35a Absatz 3 Satz 2 i. V. m. § 92 Absatz 3a SGB V zu der Feststellung, dass ein Zusatznutzen von Efbemalenograstim alfa als nicht belegt gilt, kann abgesehen werden. Dies ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des in § 92 Absatz 3a SGB V geregelten Stellungnahmeverfahrens.

Das Verfahren dient vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen (vgl. Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.02.2008, Az.: L 7 B 112/07 KA ER).

Dem vorliegenden Beschluss liegt indes keine materiell-inhaltliche Bewertung des Nutzens von Efbemalenograstim alfa nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zugrunde, die das Erfordernis der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens begründen könnte. Vielmehr vollzieht der Gemeinsame Bundesausschuss mit seiner Entscheidung lediglich die bei Nichtvorlage eines Dossiers in § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge nach, wonach in diesem Fall ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Wie bereits ausgeführt, erfordert auch die vorgenommene klarstellende Anpassung der Gruppenbezeichnung kein Stellungnahmeverfahren.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

##### **Zeitlicher Beratungsverlauf:**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	13.08.2024	Information, dass kein Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt eingegangen ist, Beratung über die Eingruppierung in die betreffende Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	27.08.2024	Information, dass kein Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt eingegangen ist, Beratung über die Eingruppierung in die betreffende Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	10.09.2024	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2.10.2024	Beschlussfassung

Berlin, den 2. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Anlage

## Arzneimittel-Festbeträge

### Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes

#### Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Koloniestimulierende Faktoren, langwirksam Gruppe: 1  <b><u>Wirkstoff</u></b> <b>Efbemalenograstim alfa</b>	Injektionslösung	20 mg (wvg = 1)  (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	1	RYZNEUTA	Apogepha

**Festbetragsgruppe:**

**Koloniestimulierende Faktoren, langwirksam**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig  
parenterale Darreichungsformen  
Injektionslösung \*

**Wirkstoffe**

**Vergleichsgrößen**

**Efbemalenograstim alfa (neu)**

20

Lipegfilgrastim

6

Pegfilgrastim

6

**Wirkstoff**

**Efbemalenograstim alfa**

Präparat

RYZNEUTA

Hersteller

Apogepha

Darreichungsform

Injektionslösung

Wirkstärke(n)

20 mg (wvg = 1)

Packungsgröße(n)

1

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken**

**Festbetragsgruppe:**

**Koloniestimulierende Faktoren, langwirksam**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Einzelwirk- stärke</b>	<b>Verordnungs- anteil in %</b>	<b>Gewichtungs- wert</b>	<b>gewichtete Einzel- wirkstärke</b>
Efbemalenograstim alfa (neu)	20,0	0,0	1	20,0

**Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Koloniestimulierende Faktoren, langwirksam**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Summe der gewichteten Wirkstärken</b>	<b>Summe der Gewichtungswerte</b>	<b>Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte</b>
Efbemalenograstim alfa (neu)	20,0	1	20,0

**Festbetragsstufe 2**

**Festbetragsgruppe:**

**Koloniestimulierende Faktoren, langwirksam**

**Gruppe 1**

**Wirkstoffe**

**Vergleichsgröße**

Efbemalenograstim alfa (neu)

20

Lipegfilgrastim

6

Pegfilgrastim

6

**Gruppenbeschreibung:**

verschreibungspflichtig

parenterale Darreichungsformen

Injektionslösung \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

**Tabelle: Darstellung der Applikationsfrequenzen**

<b>Festbetragsgruppe:</b>	<b>Koloniestimulierende Faktoren, langwirksam</b>	<b>Gruppe 1</b>
<b>gemeinsame(s) Anwendungsgebiet(e):</b>	Reduktion der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz febriler Neutropenie nach Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie	
<b>singuläre(s) Anwendungsgebiet(e):</b>	kein	
<b>Präparat(e) singuläre(s) Anwendungsgebiet(e):</b>	kein	

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Indikationsbereich(e)</b>	<b>Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)</b>	<b>Applikationsfrequenz (Fachinformation)</b>
Efbemalenograstim alfa (neu)	Reduktion der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz febriler Neutropenie nach Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1
Lipegfilgrastim	Reduktion der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz febriler Neutropenie nach Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1
Pegfilgrastim	Reduktion der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz febriler Neutropenie nach Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1

**Tabelle: Anwendungsgebiete**

**Festbetragsgruppe:** **Koloniestimulierende Faktoren, langwirksam** **Gruppe 1**

**gemeinsame(s) Anwendungsgebiet(e):** Reduktion der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz febriler Neutropenie nach Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie

**singuläre(s) Anwendungsgebiet(e):** kein

**Präparat(e) singuläre(s) Anwendungsgebiet(e):** kein

**Wirkstoffe** **Reduktion der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz febriler Neutropenie nach Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie**

Efbemalenograstim alfa (neu)	x
Lipegfilgrastim	x
Pegfilgrastim	x

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.04.2022

Stand 01.08.2024

Koloniestimulierende Faktoren, pegyliert

Gruppe: 1

Stufe 2

verschreibungspflichtig

parenterale Darreichungsformen

Injektionslösung

**Einzelwirkstoff**

**Kürzel**

**Vergleichsgröße**

Lipegfilgrastim

LFGM

6

Pegfilgrastim

PFGM

6

**Wirkstärken-  
vergleichsgröße**

**Packungsgröße**

**Festbetrag\***

**Zuzahlungs-  
freistellungsgrenzen\***

1

1

1.085,35

---

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 27.07.2023 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter  Basisfilter

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
19266924	RYZNEUTA 20 mg Injektionslösung	Apogepha	Fertigspritzen	1	N1	1.105,00	1.140,54	1.408,39	-,--

**1** Treffer insgesamt.

## PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

<b>RYZNEUTA 20 mg Injektionslösung</b>	1 St	APOGE	Taxe-EK: 1.140,54
P 19 266 924 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 1.408,39

### 7 Inhaltsstoffe:

1 Spritze (1 ml Lsg.) enthält:

-  Efbemalenograstim alfa (CHO-Zellen) 20 mg
-  Natriumacetat-3-Wasser
-  Essigsäure 99%
-  Sorbitol 50 mg
-  Polysorbat 20
-  Edetinsäure
-  Wasser für Injektionszwecke

## ANBIETER

**RYZNEUTA 20 mg Injektionslösung**  
P 19 266 924 Arzneimittel, Verschr.pflicht

1 St APOGE

Taxe-EK: 1.140,54  
Taxe-VK: 1.408,39

## INVERKEHRBRINGER

### BASISDATEN

Anbiaternummer:	48580
Name:	APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	APOGE
Listen-/Etikettenbez (LF):	Apogepha

### HAUPTADRESSE

Straße:	Kyffhäuserstr. 27
Ort:	01309 Dresden
Land:	Deutschland (D)

### WEITERE ADRESSEN

Postfach:	Postfach 190155 01281 Dresden
Land:	Deutschland (D)
Telefon:	03 51/ 33 63-3
Telefax:	03 51/ 33 63-4 40
E-Mail:	info@apogepha.de
Internet:	www.apogepha.de

### AUFTRAGSANNAHME

Telefon:	03 51/ 33 63-5 55
Telefax:	03 51/ 33 63-4 76
E-Mail:	verkauf@apogepha.de

### DISTRIBUTION

Lager / Versand / Auslieferung:	
Telefon:	03 51/ 33 63-5 55
Telefax:	03 51/ 33 63-4 76
E-Mail:	verkauf@apogepha.de

## MED.-WISS. INFORMATION

Telefon: 03 51/ 33 63-3

## RETOUREN

Bitte Ware senden an: PharmLog Pharma Logistik GmbH:

Straße:	Edisonstr. 25
Ort:	59199 Bönen
Land:	Deutschland (D)
Telefon:	03 51/ 33 63-4 59
Telefon:	03 51/ 33 63-5 55
Telefax:	03 51/ 33 63-4 76
E-Mail:	verkauf@apogepha.de
Reklamationen bitte vorher APOGEPHA kontaktieren:	
Telefon:	03 51/ 33 63-3

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 Therapie mit Ryzneuta muss von Fachärzten im Bereich Onkologie und/oder Hämatologie 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 Sichelzell-Anlage oder Sichelzellanämie wurde mit Sichelzellkrisen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten Ärzte bei der Verschreibung von Efbemalenograstim alfa bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder 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 Nadirs  $50 \times 10^9/l$  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.

Mit vorübergehenden auffälligen Befunden in den Darstellungen der Knochen bei bildgebenden Verfahren wurde eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Wachstumsfaktortherapie 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 wurden 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  $\geq 1/10$ ). Rückenschmerzen, Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten traten häufig auf ( $\geq 1/100$  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  $[\geq 1/1\ 000$  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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$  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 <sup>2</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Splenomegalie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperglykämie, verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen <sup>1</sup>	Schwindel, Geschmacksstörung <sup>2</sup> , Muskelkrämpfe, periphere Neuropathie <sup>2</sup> , Schlafstörung
Augenerkrankungen			Verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel <sup>1</sup>	
Herzerkrankungen			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 <sup>1</sup> , Durchfall <sup>1</sup> , Erbrechen <sup>1</sup>	Stomatitis, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Dysphagie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Haarausfall (Alopezie), Nesselsucht (Urtikaria) <sup>1</sup> , 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, Muskuloskelettale Schmerzen, Nackenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie <sup>1</sup> , Erschöpfung <sup>1</sup> , Pyrexie <sup>1</sup>	Reaktionen an der Einstichstelle <sup>2</sup> , peripheres Ödem, Schüttelfrost, Durst
Untersuchungen		Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen <sup>1</sup> ,	Erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten,

		Erhöhte Alanin-Aminotransferase <sup>1</sup> , Erhöhte Aspartat-Aminotransferase <sup>1</sup>	Erhöhter Kreatininwert im Blut, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase Gewichtszunahme
Die Häufigkeit wurde anhand statistischer Berechnungen eingeschätzt, die auf den Daten von 488 Patienten beruhen, die Ryzneuta im Rahmen von vier klinischen Studien erhielten. <sup>1</sup> Siehe unten stehender Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“. <sup>2</sup> 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.

Bei klinischen Studien mit Efbemalenograstim alfa wurden bisher noch keine bestimmten Nebenwirkungen beobachtet, wobei diese generell auf G-CSF und seine Derivate zurückzuführen sind:

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei einer Person, die während eines Chemotherapiezyklus 40 mg Efbemalenograstim alfa (20 mg-Injektionen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen) erhielt, wurden Nebenwirkungen berichtet, die ähnlich waren wie die bei Patienten, die niedrigere Dosen Efbemalenograsim 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 Wirkungsdauer 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/m<sup>2</sup> und Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> 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 myelosuppressiven 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.

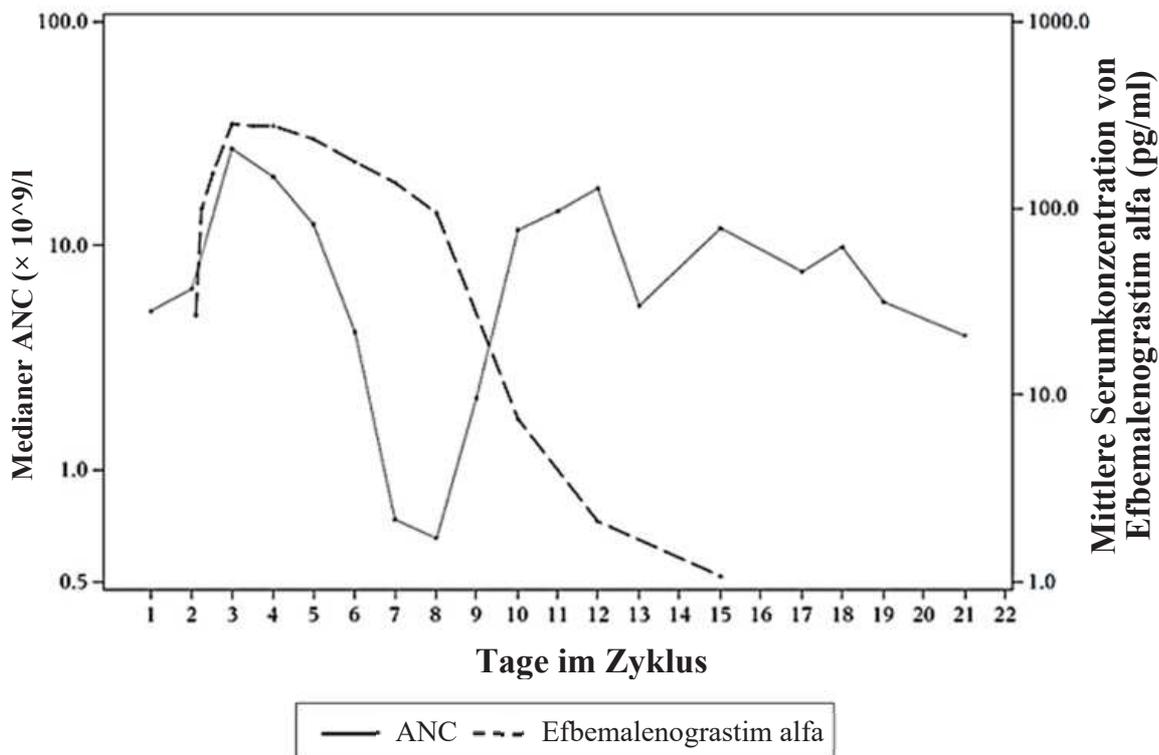
### Elimination

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.

## **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**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstraße 1-2,  
D-73614 Schorndorf, Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ETIKETT AUF UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryzneuta 20 mg Injektionslösung  
Efbemalenograstim alfa

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 20 mg Efbemalenograstim alfa in 1 ml Injektionslösung.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Eisessig, Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Edetinsäure, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch  
Nur zur subkutanen Anwendung  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht einfrieren und nicht schütteln.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1793/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG (TRAY) FÜR FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ryzneuta 20 mg Injektionslösung  
Efbemalenograstim alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Evive Biotechnology Ireland LTD

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**SPRITZEN-ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Ryzneuta 20 mg Injektion  
Efbemalenograstim alfa  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Ryzneuta 20 mg Injektionslösung

Efbemalenograstim alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ryzneuta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ryzneuta beachten?
3. Wie ist Ryzneuta anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ryzneuta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Ryzneuta und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Ryzneuta und wofür wird es angewendet?

Ryzneuta enthält den Wirkstoff Efbemalenograstim alfa. Efbemalenograstim alfa ist ein Protein, das im Labor in Zellen hergestellt wird. Es gehört zur Gruppe der Proteine, die Zytokine genannt werden, und ähnelt stark einem natürlichen, vom Körper selbst produzierten Protein namens Granulozytenkoloniestimulierender Faktor, das an der Produktion weißer Blutkörperchen im Knochenmark beteiligt ist. Weiße Blutkörperchen unterstützen das Immunsystem Ihres Körpers. Eine chemotherapeutische Behandlung kann jedoch zu einer Verringerung der Zahl weißer Blutkörperchen in Ihrem Körper führen. Ist die Zahl der weißen Blutkörperchen zu niedrig, kann Ihr Körper keine Bakterien abwehren, und somit kann das Infektionsrisiko steigen.

Ryzneuta wird bei erwachsenen Patienten verwendet, die Medikamente zur Behandlung ihrer Krebserkrankung erhalten, auch „Chemotherapie“ genannt. Ryzneuta wird angewendet, um:

- die Dauer der „Neutropenie“ (niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen) zu verkürzen;
- das Auftreten neutropenischen Fiebers (niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen in Verbindung mit Fieber) zu vermindern.

Neutropenie und neutropenisches Fieber können durch den Einsatz von Arzneimitteln wie Chemotherapien hervorgerufen werden, die schnell wachsende Zellen zerstören.

##### Wie wirkt Ryzneuta?

Ryzneuta regt die Produktion von mehr weißen Blutkörperchen in Ihrem Knochenmark an, sodass Ihr Körper Infektionen besser bekämpfen kann.

## 2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Ryzneuta erhalten?

### **Ryzneuta darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Efbemalenograstim alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Verwenden Sie Ryzneuta nicht, wenn dies auf Sie zutrifft. Bitte fragen Sie vor der Anwendung von Ryzneuta bei Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ryzneuta erhalten:

- wenn Sie kürzlich eine schwerwiegende Lungeninfektion, Flüssigkeit in den Lungen, Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung) oder auffällige Befunde im Röntgenthorax (Lungeninfiltrate) hatten.
- wenn Sie eine veränderte Anzahl an Blutkörperchen haben (z. B. eine erhöhte Zahl an weißen Blutkörperchen oder Anämie) oder eine erniedrigte Zahl an Blutplättchen, was die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes reduzieren kann. Ihr Arzt möchte Sie dann möglicherweise engmaschiger überwachen.
- wenn Sie unter Sichelzellanämie leiden. Ihr Arzt überwacht Ihren Zustand dann möglicherweise engmaschiger.
- wenn Sie eine Latexallergie haben, da die Nadelhülle der Fertigspritze schwere allergische Reaktionen verursachen könnte.

Wenn die vorgenannten Symptome auf Sie zutreffen (oder Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie vor der Anwendung von Ryzneuta Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Achten Sie während der Behandlung mit Ryzneuta auf folgende Anzeichen und Symptome:

- wenn Sie einen Blutdruckabfall einschließlich Schwächegefühl, Benommenheit, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichts, Rötung und Hautrötung, Hautausschlag und juckender Hautbereiche entwickeln, können dies Zeichen einer allergischen Reaktion sein.
- wenn Sie Husten, Fieber oder Atembeschwerden haben. Dies können Anzeichen eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) sein.
- wenn Schwellungen oder Aufgedunsenheit in Verbindung mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellungen im Bauchraum und Völlegefühl sowie einer allgemeinen Müdigkeit auftreten. Dies können Anzeichen eines Kapillarlecksyndroms sein, bei dem Flüssigkeit (Blutplasma) aus den kleinen Blutgefäßen austritt.
- wenn Sie linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der linken Schulterregion verspüren. Dies können Anzeichen eines Problems mit Ihrer Milz (Milzvergrößerung, Milzriss) sein.
- wenn bei Ihnen Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein oder Rückenschmerzen auftreten. Dies können Anzeichen einer entzündeten Aorta sein.

Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Sie benötigen möglicherweise eine dringende medizinische Behandlung.

### Blut- und Urinuntersuchungen

Ihr Arzt kontrolliert Ihr Blut und Ihren Urin regelmäßig, da Arzneimittel wie Ryzneuta die winzigen Filter (Glomeruli) in Ihren Nieren schädigen können.

### Risiko der Entwicklung von Blutkrebs

Falls Sie eine Blutkrebserkrankung wie chronische myeloische Leukämie (CML), akute myeloische Leukämie (AML) oder myelodysplastisches Syndrom (MDS) entwickeln oder die Wahrscheinlichkeit einer solchen besteht, sollten Sie Ryzneuta nicht erhalten, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie hierzu angewiesen.

### Verlust des Ansprechens auf Ryzneuta

Wenn dieses Arzneimittel nicht mehr so gut wirkt, wie es sollte, wird Ihr Arzt nach den Ursachen suchen. Dies kann darauf hindeuten, dass Sie Antikörper entwickelt haben, die die Wirkung des Arzneimittels einschränken.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel sollte Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden, weil noch nicht bekannt ist, ob es in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

### **Anwendung von Ryzneuta zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Ryzneuta während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es können Risiken für Ihr ungeborenes Baby bestehen. Wenn Sie schwanger sind oder, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### Schwangerschaftsverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten ein wirksames Mittel zur Empfängnisverhütung verwenden, solange sie Ryzneuta anwenden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ryzneuta in die Muttermilch übertritt. Sagen Sie Ihrem Arzt, dass Sie stillen oder dies beabsichtigen. Ihr Arzt hilft Ihnen bei der Entscheidung, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder Ryzneuta nicht mehr anwenden, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für Ihr Baby und des Nutzens von Ryzneuta für die Mutter.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ryzneuta hat keinen oder einen äußerst geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder die Verwendung von Werkzeugen.

### **Ryzneuta enthält Sorbitol (E420), Natrium und Latex**

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol pro 20 mg-Dosis.

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

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

## **3. Wie ist Ryzneuta zu verabreichen?**

### **Wie erhalten Sie Ryzneuta?**

Ryzneuta wird von einer ausgebildeten medizinischen Fachkraft verabreicht. Sie sollten Ryzneuta immer genau nach Anweisung des Arztes erhalten. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dieses Arzneimittel wird unter Ihre Haut gespritzt (subkutane Injektion).

### **Wie oft und in welcher Menge wird Ryzneuta verabreicht?**

Die empfohlene Dosis ist eine 20 mg-Injektion, die Sie am Ende jedes Chemotherapiezyklus und frühestens 24 Stunden nach Ihrer letzten chemotherapeutischen Dosis in dem Zyklus erhalten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Ryzneuta erhalten, als Sie sollten**

Es können ähnliche Nebenwirkungen auftreten wie beim Erhalt der empfohlenen Dosis. Falls Sie mehr Ryzneuta erhalten, als Sie sollten, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort und ziehen Sie einen Arzt hinzu, wenn folgende Symptome bei Ihnen auftreten.

- Reaktionen wie schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie und Angioödem (Ausschlag, Schwächegefühl, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichts).
- Linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der linken Schulterregion können ein Anzeichen einer Milzvergrößerung und eines möglicherweise tödlich verlaufenden Milzrisses sein.
- Husten, Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Atmen sowie Angst und innere Unruhe können Anzeichen von Lungenerkrankungen wie Lungenödem, interstitieller Pneumonie, Lungeninfiltraten und Lungenfibrose sowie respiratorischem Versagen und akutem Atemnotsyndrom sein.
- Schwellungen oder Aufgedunsenheit in Verbindung mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellungen im Bauchraum und Völlegefühl sowie einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell. Sie können Anzeichen eines Kapillarlecksyndroms sein, bei dem Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Eine dringende medizinische Versorgung ist erforderlich.

#### **Zusätzliche Nebenwirkungen**

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Knochenschmerzen

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rücken-, Gelenk-, Gliederschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Müdigkeit
- Schwächegefühl oder allgemeines Unwohlsein
- Fieber
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Veränderungen in Ihrem Blut:
  - Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen
  - Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)
  - Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Herpesinfektion
- Appetitlosigkeit
- Schwindelgefühl
- Geschmacksstörungen
- Muskelkrämpfe
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Brennen (periphere Neuropathie)

- Schläfrigkeit
- Tränende Augen
- Beschleunigter Herzschlag
- Hitzewallungen
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße der Haut)
- Trockene Nase, Nasenbluten
- Mund- oder Halsschmerzen
- Husten
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Mundtrockenheit
- Verdauungsprobleme (z. B. Sodbrennen)
- Unterleibs-/Bauchschmerzen
- Schluckbeschwerden
- Haarausfall (Alopezie)
- Hautreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Rötungen, Blasen, Knötchen, Geschwüre, trockene Haut
- Kalter Schweiß
- Nachtschweiß
- Nagelschmerzen
- Muskelschmerzen
- Nackenschmerzen
- Reaktionen an der Einstichstelle, einschließlich Rötungen, Schmerzen und Juckreiz an der Einstichstelle
- Flüssigkeitsansammlung, die Schwellungen in den Unterschenkeln oder Händen verursacht (periphere Schwellungen)
- Schüttelfrost
- Durst
- Gewichtszunahme
- Veränderungen in Ihrem Blut:
  - Hohe Anzahl neutrophiler Granulozyten (eine Art weißer Blutkörperchen)
  - Verminderte Anzahl neutrophiler Granulozyten
  - Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen
  - Niedriger Hämoglobinwert (Anämie)
  - Verminderte Anzahl Blutplättchen
  - Hohe Blutzuckerwerte
  - Hohe Kreatininwerte (Maß für die Nierenfunktion)
  - Hoher Gamma-Glutamyltransferase-Wert (Leberenzym)

**Nebenwirkungen, die bei ähnlichen Arzneimitteln beobachtet wurden, aber noch nicht bei Ryzneuta**

- Erkrankungen des Blutes (myelodysplastisches Syndrom [MDS] oder akute myeloische Leukämie [AML])
- Sichelzellkrisen bei Patienten mit Sichelzellanämie
- Entzündung der Aorta (die große Schlagader, die das Blut vom Herzen in den Körper transportiert)
- Stevens-Johnson-Syndrom, das sich mit rötlichen, zielscheibenähnlichen oder kreisrunden Flecken oft mit in der Mitte gelegenen Blasen am Rumpf, Ablösen der Haut, Geschwüren an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen zeigen kann und dem Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen können.
- Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose), das sich als pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Wunden an den Gliedern und manchmal an Gesicht und Nacken in Verbindung mit Fieber manifestiert. Aber auch andere Faktoren können eine Rolle spielen.
- Schädigung der winzigen Filter in Ihren Nieren.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch **direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Ryzneuta aufzubewahren?**

Ihr Arzt, Ihr Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die korrekte Aufbewahrung dieses Arzneimittels und die korrekte Entsorgung nicht verbrauchter Mengen verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett auf der Spritze angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Sie können Ryzneuta aus dem Kühlschrank nehmen und maximal zwei Tage bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) lagern. Wenn Ryzneuta aus dem Kühlschrank entnommen wurde und Raumtemperatur (nicht über 30 °C) erreicht hat, muss es entweder innerhalb von 2 Tagen angewendet oder verworfen werden.

Nicht einfrieren. Ryzneuta kann noch verwendet werden, wenn es versehentlich einmalig über einen Zeitraum von weniger als 24 Stunden eingefroren war.

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

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie feststellen, dass es trüb ist oder sich Partikel darin befinden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Ryzneuta enthält**

- Der Wirkstoff ist Efbemalenograstim alfa. Eine Fertigspritze enthält 20 mg Efbemalenograstim alfa in 1 ml Injektionslösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumacetat-Trihydrat, Eisessig, Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Edetinsäure und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2. „Ryzneuta enthält Sorbitol (E420), Natrium und Latex.“

### **Wie Ryzneuta aussieht und Inhalt der Packung**

Ryzneuta ist eine klare, farblose Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze aus Glas (20 mg/1 ml) mit einer aufgesetzten Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl und einer Nadelhülle.

Jede Packung enthält je 1 Fertigspritze.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstraße 1-2,  
D-73614 Schorndorf, Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

APOGEPHA Arzneimittel GmbH  
Kyffhäuserstr. 27  
01309 Dresden  
Telefon: 0351 3363-3  
Fax: 0351 3363-440  
E-Mail: [info@apogepha.de](mailto:info@apogepha.de)

Astro Pharma GmbH  
Wolfgang-Pauli-Gasse 5  
1140 Wien  
Österreich  
Telefon: +43 (1) 979 9860  
Fax: +43 (1) 979 2540  
E-Mail: [office@astropharma.at](mailto:office@astropharma.at)

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

## **RYZNEUTA – Gebrauchsanleitung**

### **Gebrauchsanleitung Ryzneuta 20 mg Injektionslösung Efbemalenograstim alfa Injektion zur subkutanen Anwendung**

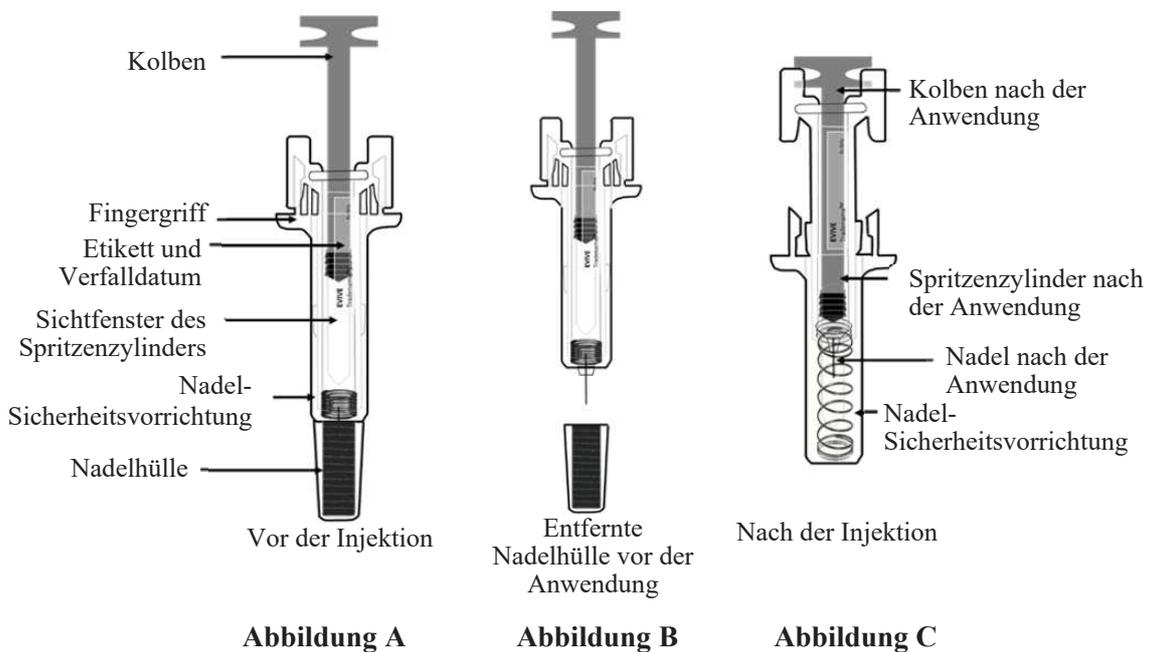
Diese Packungsbeilage enthält Informationen darüber, wie Sie sich Ryzneuta selbst spritzen können – lesen Sie sich die Anleitung durch, bevor Sie Ryzneuta anwenden.

#### **Wie sieht die Ryzneuta-Fertigspritze aus?**

**Abbildung A:** Neue Spritze mit Nadelhülle

**Abbildung B:** Neue Spritze ohne Nadelhülle

**Abbildung C:** Spritze nach der Anwendung mit aktivierter Sicherheitsvorrichtung



#### **Wichtige Informationen vor dem Beginn der Injektion**

- Ryzneuta ist ausschließlich für die subkutane Injektion bestimmt (es wird direkt in die Fettschicht unter der Haut gespritzt).
- Lassen Sie die Spritze vor der Anwendung etwa 30 Minuten lang Raumtemperatur erreichen.
- Vor der Injektion muss die graue Nadelhülle abgezogen werden (siehe **Abbildung B**).
- Die Nadelhülle enthält trockenen Naturkautschuk (Latex). Ist der Patient allergisch gegen Latex, darf er Ryzneuta nicht erhalten.
- Die Fertigspritze ist mit einer Sicherheitsvorrichtung ausgestattet, die nach der Injektion aktiviert und die Nadel abgedeckt wird. Die Nadel-Sicherheitsvorrichtung schützt vor Nadelstichverletzungen (siehe **Abbildung C**).
- Entsorgen Sie gebrauchte Spritzen möglichst bald nach erfolgter Injektion in einem Kanülenabwurfbehälter. Siehe „Entsorgen gebrauchter Ryzneuta-Spritzen“ am Ende der Anleitung.

**Vorsichtshinweise:**

- × Verwenden Sie die Fertigspritze nicht nach dem auf dem Produktetikett aufgedruckten Verfallsdatum.
- × Schütteln Sie die Fertigspritze nicht.
- × Verwenden Sie die Fertigspritze nicht wieder.
- × Ziehen Sie die graue Nadelhülle erst dann von der Fertigspritze ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.
- × Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn der Umkarton bereits geöffnet oder beschädigt ist.
- × Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie auf eine harte Fläche fallen gelassen wurde. Die Fertigspritze kann mit dem bloßen Auge nicht erkennbare Schäden aufweisen. Verwenden Sie eine neue Fertigspritze.
- × Schieben Sie die durchsichtige Sicherheitsvorrichtung nicht schon vor der Injektion über die Nadel. Auf diese Weise wird die durchsichtige Sicherheitsvorrichtung „aktiviert“ oder verriegelt. Ist die Vorrichtung bereits verriegelt, verwenden Sie eine andere Fertigspritze, die noch nicht aktiviert und einsatzbereit ist.

Für die Injektion wird Folgendes benötigt:

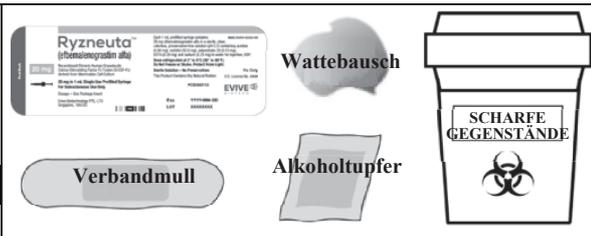
- Eine Ryzneuta-Fertigspritze
- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Verbandmull
- Kanülenabwurfbehälter – siehe „Entsorgen gebrauchter Ryzneuta-Spritzen“ am Ende der Anleitung.

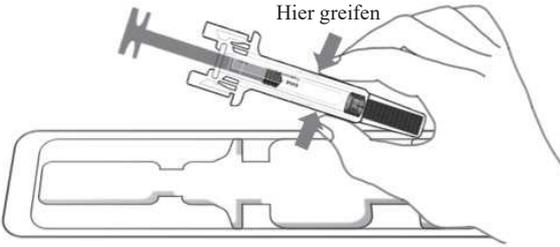
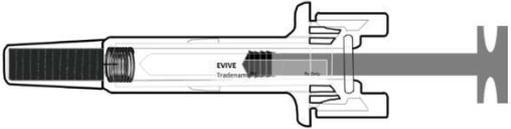
**Vorbereitung der Ryzneuta-Spritze**

**1** Nehmen Sie den Ryzneuta-Umkarton aus dem Kühlschrank.  
Entnehmen Sie dem Umkarton den Einsatz und stellen ihn auf eine saubere, flache Arbeitsfläche.  
Lassen Sie die Spritze vor der Anwendung etwa 30 Minuten lang Raumtemperatur erreichen.  
  
× Erwärmen Sie die Spritze nicht mit einer Wärmequelle und setzen Sie sie keinem direkten Sonnenlicht aus.

**2** Legen Sie sich alle Gebrauchsgegenstände auf einer sauberen, gut beleuchteten Arbeitsfläche zurecht:

- Ryzneuta
- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Verbandmull
- Kanülenabwurfbehälter oder vergleichbare Behälter, die den örtlichen Anforderungen entsprechen



<p>3</p>	<p>Öffnen Sie den Einsatz, indem Sie die Folie abziehen.</p> <p>Fassen Sie die Fertigspritze an der durchsichtigen Sicherheitsvorrichtung an, um sie wie abgebildet aus dem Einsatz zu nehmen.</p> <p>Aus Sicherheitsgründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Nicht am Kolben greifen.</li> <li>× Nicht an der grauen Nadelhülle festhalten.</li> <li>× Nicht schütteln</li> </ul>	
<p>4</p>	<p>Prüfen Sie das Arzneimittel und die Fertigspritze.</p> <p>Achten Sie darauf, dass die Arzneimittellösung in der Fertigspritze klar und farblos ist und keine Partikel enthält.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>× Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Arzneimittel trüb bzw. verfärbt ist oder Partikel enthält oder Teile der Fertigspritze rissig oder defekt erscheinen.</li> <li>• sie fallen gelassen wurde.</li> <li>• die graue Nadelhülle fehlt oder nicht fest angebracht ist.</li> <li>• das auf dem Etikett aufgedruckte Verfalldatum überschritten ist.</li> </ul> </li> </ul> <p>Verwenden Sie in allen diesen Fällen eine neue Fertigspritze.</p>	

## Vorbereiten der Einstichstelle

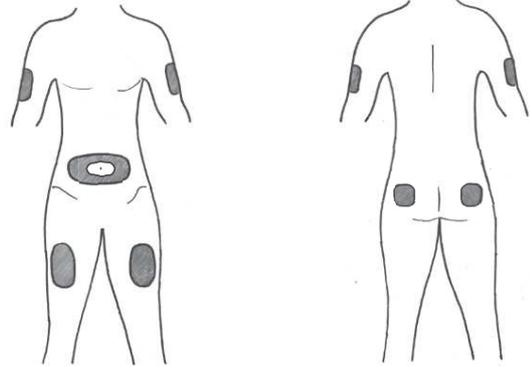
5

Wählen Sie eine Einstichstelle (grau markierte Bereiche in der Abbildung rechts). Geeignete Stellen sind:

- Oberschenkel
- Bauch (ausgenommen vom 5 cm großen Umkreis um den Bauchnabel herum)
- Obere, seitliche Gesäßbacken
- Seitlich an den Oberarmen.

Wenn Sie denselben Einstichbereich (z. B. Oberschenkel oder Oberarm) verwenden möchten, achten Sie bitte darauf, dass Sie nicht dieselbe Einstichstelle wie bei einer früheren Injektion verwenden.

- × Setzen Sie die Spritze nicht in Bereichen, in denen die Haut empfindlich, geprellt, rot oder hart ist.
- × Spritzen Sie nicht in Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen.

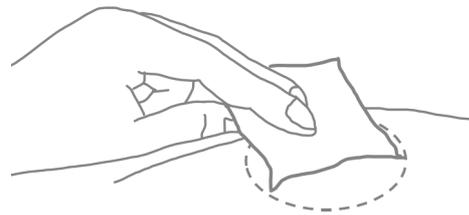


6

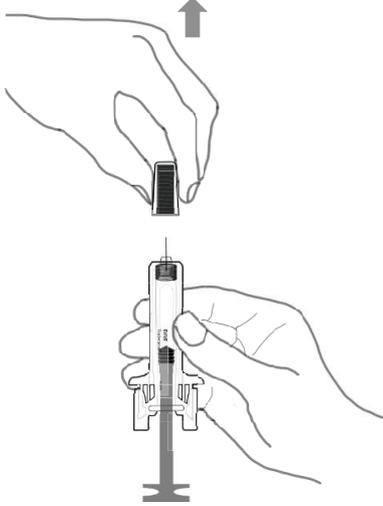
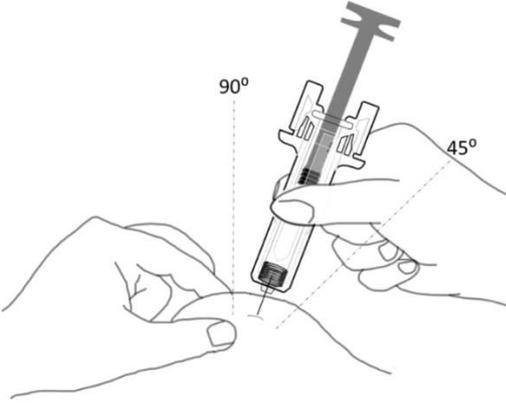
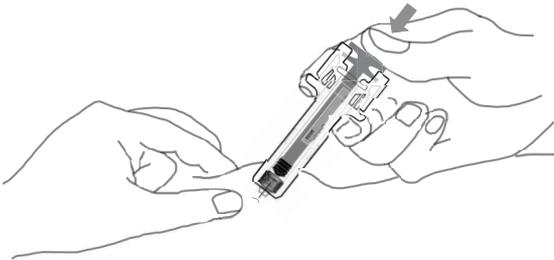
Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.

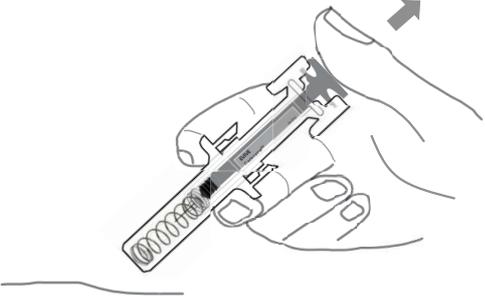
Reinigen Sie die Einstichstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut an der Luft trocknen.

- × Fächeln oder blasen Sie keine Luft auf die gereinigte Hautstelle.
- × Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.



## Spritzen von Ryzneuta

<p><b>7</b></p>	<p>Halten Sie die Fertigspritze an der Spritzen-Sicherheitsvorrichtung fest. Ziehen Sie die graue Nadelhülle vorsichtig gerade und weg vom Körper ab.</p> <p>Halten Sie Ihre Hände jederzeit weg von der Nadel.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>× Drehen oder biegen Sie die graue Nadelhülle nicht.</li><li>× Halten Sie die Fertigspritze nicht am Kolben.</li><li>× Setzen Sie die graue Nadelhülle nicht wieder auf die Fertigspritze auf. Entsorgen Sie die graue Nadelhülle im Haushaltsmüll oder in einem Kanülenabwurfbehälter.</li></ul>	
<p><b>8</b></p>	<p>Drücken Sie die Injektionsstelle beim Patienten so zusammen, dass eine feste Oberfläche entsteht.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Halten Sie die Haut zusammengedrückt. Stechen Sie die Nadel im 45 ° bis 90 °-Winkel in die Haut.</li></ul> <p>Wichtig: Halten Sie die Haut während der Injektion zusammengedrückt, um eine intramuskuläre Injektion zu vermeiden, und berühren Sie die Einstichstelle nicht.</p>	
<p><b>9</b></p>	<p>Drücken Sie den blauen Kolben langsam und mit gleichmäßigem Druck ganz herunter.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Kolben muss vollständig heruntergedrückt werden, damit die volle Dosis injiziert wird.</li></ul>	

10	<p>Sobald der gesamte Spritzeninhalt verabreicht wurde, drücken Sie so lange weiter, bis die Sicherheitsvorrichtung aktiviert wird.</p> <p>Lassen Sie den Daumen langsam vom Kolben los, bis die Sicherheitsvorrichtung voll aktiviert ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Nadel zieht sich automatisch aus der Haut zurück in den Kolben.</li> <li>• Die Vorrichtung arretiert und schützt die Nadel.</li> </ul> <p>× Drücken Sie den Kolben unter keinen Umständen herunter, da sonst die Nadel freigelegt wird.</p>	
11	<p>Prüfen Sie den Spritzenzylinder, sobald die Nadel entfernt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich noch Arzneimittel im Spritzenzylinder befindet, deutet dies darauf hin, dass nicht die volle Dosis verabreicht wurde.</li> </ul> <p>Prüfen Sie die Einstichstelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ist Blut ausgetreten, halten Sie einen Wattebausch oder Gaze auf die Einstichstelle gedrückt.</li> <li>• Kleben Sie gegebenenfalls ein Pflaster auf.</li> </ul> <p>× Reiben Sie die Einstichstelle nicht.</p>	
<b>Entsorgen gebrauchter Ryzneuta-Spritzen</b>		
12	<p>Entsorgen Sie die Fertigspritze unmittelbar nach der Verwendung in einem Kanülenabwurfbehälter.</p> <p>× Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall.</p>	
13	<p>Wenn Ihr Kanülenabwurfbehälter nahezu voll ist, halten Sie sich an die Richtlinien für die lokale Entsorgung oder an die Gesetze für die ordnungsgemäße Entsorgung des Inhalts Ihres Kanülenabwurfbehälters.</p>	