

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rytelo 47 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Rytelo 188 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rytelo 47 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje sodnou sůl imetelstatu odpovídající 47 mg imetelstatu.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 31,4 mg imetelstatu.

Rytelo 188 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje sodnou sůl imetelstatu odpovídající 188 mg imetelstatu.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 31,4 mg imetelstatu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až téměř bílý nebo mírně nažloutlý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rytelo je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s anémií závislou na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (MDS) s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem bez cytogenetické abnormality izolované delece 5q (non-del 5q), u nichž byla odpověď na léčbu erytropoetinem neuspokojivá nebo kteří nejsou pro léčbu na bázi erytropoetinu vhodní (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Rytelo má být podáván a léčba má být monitorována pod dohledem lékařů a zdravotnických pracovníků, kteří mají zkušenosti s hematologickými onemocněními a jejich léčbou.

Před podáním každé dávky se doporučuje provést vyšetření kompletního krevního obrazu a jaterních testů. Po podání prvních dvou dávek se navíc doporučuje provádět vyšetření krevního obrazu jednou týdně (viz bod 4.4).

U žen ve fertilním věku má být před podáním první dávky přípravku Rytelo proveden těhotenský test (viz bod 4.6).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rytelo je 7,1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za 4 týdny intravenózní infuzí. Pokud u pacientů po 24 týdnech léčby (6 dávkách) nedojde ke snížení transfuzní zátěže červenými krvinkami (RBC) nebo pokud se kdykoli objeví nepříjemná toxicita, má se podávání přípravku Rytelo ukončit.

Premedikace z důvodu možných reakcí souvisejících s infuzí

Nejméně 30 minut před podáním přípravku Rytelo mají být pacienti premedikováni difenhydraminem (25 až 50 mg) a hydrokortizonem (100 až 200 mg) nebo ekvivalentním přípravkem. Premedikace má být podána před každou dávkou přípravku Rytelo v zájmu prevence nebo zmírnění možných reakcí souvisejících s infuzí (viz bod 4.4).

Úpravy dávky

Doporučená snížení dávky u všech nežádoucích účinků stupně 3 a 4 jsou uvedena v tabulce 1.

Léčba nežádoucích účinků stupně 3 a 4 může vyžadovat odložení dávky, snížení dávky nebo ukončení léčby a tyto případy jsou uvedeny v tabulce 2, tabulce 3 a tabulce 4. Pokud pacient netoleruje nejnižší dávku 4,4 mg/kg, má se léčba přípravkem Rytelo trvale ukončit.

Tabulka 1: Doporučené snížení dávky u všech nežádoucích účinků stupně 3 a 4

Snížení dávky	Současná dávka	Snížená dávka
První snížení dávky	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Druhé snížení dávky	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hematologické nežádoucí účinky stupně 3 a 4

Pokud je absolutní počet neutrofilů nižší než $1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů nižší než $50 \times 10^9/l$, odložte podání přípravku Rytelo. Upravte dávku podle popisu v tabulce 2.

Tabulka 2: Úpravy dávky v případě hematologických nežádoucích účinků stupně 3 a 4

Nežádoucí účinek	Stupeň závažnosti ^{a, b}	Výskyt	Úprava léčby
Trombocytopenie (viz body 4.4 a 4.8)	Stupeň 3	První	• Odložit léčbu, dokud počet trombocytů není $\geq 50 \times 10^9/l$ • Znovu zahájit léčbu na stejné úrovni dávky
		Druhý a třetí	• Odložit léčbu, dokud počet trombocytů není $\geq 50 \times 10^9/l$ • Znovu zahájit léčbu na úrovni dávky o jednu nižší
	Stupeň 4	První a druhý	• Odložit léčbu, dokud počet trombocytů není $\geq 50 \times 10^9/l$ • Znovu zahájit léčbu na úrovni dávky o jednu nižší
Neutropenie (viz body 4.4 a 4.8)	Stupeň 3	První	• Odložit léčbu, dokud absolutní počet neutrofilů není $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Znovu zahájit léčbu na stejné úrovni dávky
		Druhý a třetí	• Odložit léčbu, dokud absolutní počet neutrofilů není $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Znovu zahájit léčbu na úrovni dávky o jednu nižší
	Stupeň 4	První a druhý	• Odložit léčbu, dokud absolutní počet neutrofilů není $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Znovu zahájit léčbu na úrovni dávky o jednu nižší

^a Závažnost vychází z terminologických kritérií pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verze 4.03.

^b stupeň 3: závažné; stupeň 4: život ohrožující

Nehematologické nežádoucí účinky

Úpravy podávání dávky v případě reakcí souvisejících s infuzí jsou popsány v tabulce 3.

Tabulka 3: Úpravy podávání dávky v případě reakcí souvisejících s infuzí

Nežádoucí účinek	Stupeň závažnosti ^{a, b}	Výskyt	Úprava léčby
Reakce související s infuzí (viz body 4.4 a 4.8)	Stupeň 2 nebo 3	První a druhý	• Přerušit infuzi do odeznění nebo poklesu intenzity nežádoucích účinků na stupeň 1^b. • Znovu zahájit infuzi při 50% rychlosti infuze podávané před výskytem nežádoucích účinků (tj. 125 ml/h)
		Třetí	• V případě stupně 2 zastavit infuzi. Lze ji znovu zahájit při podání další dávky • V případě stupně 3 ukončit léčbu
	Stupeň 4	První	• Zastavit infuzi • Dle potřeby poskytnout podpůrnou péči a přerušit léčbu

^a Závažnost vychází z kritérií NCI CTCAE, verze 4.03.

^b Stupeň 1: mírné; stupeň 2: středně závažné; stupeň 3: závažné; stupeň 4: život ohrožující

Úpravy dávky v případě dalších nežádoucích účinků, včetně zvýšených hodnot jaterních testů, jsou popsány v tabulce 4.

Tabulka 4: Úpravy dávky v případě nehematologických nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Stupeň závažnosti ^{a, b}	Výskyt	Úprava léčby
Další nežádoucí účinky včetně zvýšených hodnot jaterních testů (viz bod 4.8).	Stupeň 3 nebo 4	První a druhý	• Odložit léčbu, dokud nežádoucí účinky nedosáhnou stupně 1^b nebo výchozího stupně • Znovu zahájit léčbu na úrovni dávky o jednu nižší

^a Závažnost vychází z kritérií NCI CTCAE, verze 4.03.

^b Stupeň 1: mírné; stupeň 3: závažné; stupeň 4: život ohrožující

Vynechání dávky

Dojde-li k vynechání plánované dávky, je třeba podat přípravek Rytelo pacientovi co nejdříve a pokračovat v předepsaném dávkování s odstupem 4 týdnů mezi dávkami.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů (věk ≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (clearance kreatininu [CrCl] 30 až < 90 ml/min). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 15 až < 30 ml/min) nebo v konečném stádiu onemocnění ledvin není k dispozici dostatek údajů pro stanovení doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírně až středně abnormálními hodnotami jaterních testů (celkový bilirubin $\leq$ horní hranice normálních hodnot [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] $>$ ULN nebo celkový bilirubin $> 1\times$ až $1,5\times$ ULN (stupeň 1) a jakákoli hodnota AST) nebo (celkový bilirubin $> 1,5\times$ až $3\times$ ULN (stupeň 2) a jakákoli hodnota AST) není nutná žádná úprava dávky. U pacientů se závažně abnormálními hodnotami jaterních testů (celkový bilirubin $> 3\times$ ULN (stupeň 3) a jakákoli hodnota AST) není k dispozici dostatek údajů pro stanovení doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rytelo u dětí a dospívajících ve věku od 28 dnů do méně než 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití přípravku Rytelo u dětí mladších 28 dnů není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Rytelo je určen k intravenóznímu podání.

Přípravek Rytelo je určen pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Rytelo je nutné před podáním ve formě intravenózní infuze rekonstituovat a naředit s použitím aseptické techniky pod dohledem zdravotnického pracovníka.

Intravenózní infuzi podávejte po dobu 2 hodin (tj. 250 ml/h). Snížené rychlosti infuze, které mohou být nutné z důvodu reakcí souvisejících s infuzí, naleznete v tabulce 3 v bodě 4.2. Přípravek nepodávejte jako rychlou intravenózní injekci nebo bolus.

Návod k rekonstituci a nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Trombocytopenie

Během léčby přípravkem Rytelo byla hlášena trombocytopenie, včetně nové nebo zhoršující se trombocytopenie stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.8). Před podáním každé dávky přípravku Rytelo, po podání prvních dvou dávek jednou týdně a při jakémkoli výskytu trombocytopenie stupně 3 nebo 4 nebo podle klinické indikace je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz. U pacientů s trombocytopenií stupně 3 nebo 4 má být preventivně sledován výskyt krvácivých příhod. Pokud je to klinicky vhodné, má být zvážena potřeba transfuze trombocytů. Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě hlásili jakékoli známky nebo příznaky zhmoždění nebo krvácení. Další dávku je třeba odložit a pokračovat v podávání stejné nebo nižší dávky podle doporučení (viz bod 4.2).

Neutropenie

Během léčby přípravkem Rytelo byla hlášena neutropenie, včetně nové nebo zhoršující se neutropenie stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.8), a může se vyskytnout febrilní neutropenie. Před podáním každé dávky přípravku Rytelo, po podání prvních dvou dávek jednou týdně a při jakémkoli výskytu neutropenie stupně 3 nebo 4 je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 má být preventivně sledován výskyt infekcí, včetně sepse. Podle klinické indikace mají být podávány faktory stimulující kolonie granulocytů a protinfekční léčba. Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě

hlásili jakékoli známky nebo příznaky neutropenie, jako je horečka nebo infekce. Další dávku je třeba odložit a pokračovat v podávání stejné nebo nižší dávky podle doporučení (viz bod 4.2).

Reakce související s infuzí

Během léčby přípravkem Rytelo byly hlášeny reakce související s infuzí, které byly zpravidla mírné nebo středně závažné (viz bod 4.8). Nejčastějšími příznaky byly bolest hlavy a bolest zad. Dalšími významnými nežádoucími účinky byly hypotenze, hypertenze, hypertenzní krize a nekardiální bolest na hrudi stupně 3. Reakce související s infuzí se u pacientů obvykle vyskytly během infuze nebo krátce po jejím ukončení.

Aby se snížilo riziko výskytu reakcí souvisejících s infuzí, mají pacienti nejméně 30 minut před podáním přípravku Rytelo dostat premedikaci (viz bod 4.2). Po dobu nejméně jedné hodiny po dokončení infuze je třeba u pacientů sledovat výskyt nežádoucích účinků.

Příznaky reakcí souvisejících s infuzí řešte podpůrnou péčí a podle jejich závažnosti a četnosti výskytu zvažte, dle doporučení, přerušeni infuze, snížení rychlosti infuze nebo ukončení léčby (viz bod 4.2).

Embryofetální toxicita

Na základě zjištění u zvířat může přípravek Rytelo při podávání těhotným ženám způsobit poškození embrya a plodu. Podávání imetelstatu březím myším a králíkům v období organogeneze vedlo při expozici matky dávce (AUC) $\geq 3,4$ násobek expozice u člověka při doporučené klinické dávce k embryofetální mortalitě (viz bod 5.3).

Těhotné ženy je třeba upozornit na možné riziko pro plod. Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rytelo a ještě nejméně 1 týden po jeho poslední dávce používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 mg sodíku (dávka pro pacienta o tělesné hmotnosti 80 kg) v jedné dávce, což odpovídá přibližně 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Další sodík bude dodán prostřednictvím roztoku obsahujícího sodík použitého při přípravě na podání (viz bod 6.6). To je třeba zvážit s ohledem na celkový příjem sodíku pacientem ze všech zdrojů za den.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u člověka (viz bod 5.2).

In vitro je imetelstat inhibitorem BCRP, OAT1, OATP1B1 a OATP1B3, a to v koncentracích podobných koncentracím dosaženým v den podání imetelstatu. Riziko interakce způsobující zvýšení plazmatických koncentrací souběžně podávaného substrátu klesá s rychle klesajícími plazmatickými koncentracemi imetelstatu a v následujících dnech dávkového intervalu pravděpodobně není relevantní.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Před zahájením léčby přípravkem Rytelo je třeba u žen ve fertilním věku ověřit přítomnost těhotenství (viz bod 4.2).

Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rytelo a ještě nejméně 1 týden po jeho poslední dávce používaly účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání imetelstatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že imetelstat může způsobit ztrátu embrya nebo plodu (viz bod 5.3). Podávání imetelstatu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se imetelstat vylučuje do lidského mateřského mléka.

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti imetelstatu v lidském mateřském mléce, o účincích na kojené dítě, ani o jeho účincích na tvorbu mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Vzhledem k možnému výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí je třeba ženy poučit, aby během léčby přípravkem Rytelo a ještě nejméně 1 týden po jeho poslední dávce nekojily.

Fertilita

Na základě zjištění u zvířat může imetelstat u samic ve fertilním věku poškozovat plodnost (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku imetelstatu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rytelo může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Schopnost reagovat při provádění těchto činností může být narušena v důsledku možných účinků astenie a reakcí souvisejících s infuzí po podání léčby, jako je malátnost, bolest na hrudi a hypertenzní krize (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba poučit, aby byli opatrní, dokud veškeré příznaky ovlivňující jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Rytelo byly trombocytopenie (94 %), leukopenie (93 %), neutropenie (92 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (48 %), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (42 %), zvýšená alkalická fosfatáza (ALP) (41 %), astenie (26 %) a bolest hlavy (16 %).

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (stupeň ≥ 3) byly neutropenie (69 %) a trombocytopenie (63 %).

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly sepse (1,7 %), infekce močových cest (1,7 %), fibrilace síní (1,1 %), krvácející jícnové varixy (1,1 %), synkopa (1,1 %) a trombocytopenie (1,1 %).

Četnost ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků činila 13 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly trombocytopenie (6,3 %) a neutropenie (6,3 %).

Četnost snížení dávky nebo odložení dávky z důvodu nežádoucích účinků je 65 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k úpravě dávky nebo přerušení léčby byly neutropenie (51 %) a trombocytopenie (45 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnosti nežádoucích účinků vycházejí ze souhrnných údajů z klinických studií u 175 pacientů s anémií závislou na transfuzích s MDS s nízkým až středním rizikem 1, u nichž došlo buď k relapsu, nebo kteří byli refrakterní na léčbu ESA nebo nezpůsobilí pro tuto léčbu a byli léčeni imetelstatem v doporučené dávce. Pacienti byli léčeni přípravkem Rytelo po medián doby 7,8 měsíce.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a v rámci každé třídy orgánových systémů podle četnosti, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny na prvním místě. Četnost je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u pacientů s MDS s nízkým až středním rizikem 1 léčených přípravkem Rytelo ve studii MDS3001 fáze 2 a 3

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence (všechny stupně)	Všechny stupně (n = 175)	Stupně ≥ 3 (n = 175)
Infekce a infestace	infekce močových cest ^a	velmi časté	12 %	2,3 %
	seps ^b	časté	4,0 %	4,0 %
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie ^c	velmi časté	94 %	63 %
	neutropenie ^c	velmi časté	92 %	69 %
	leukopenie ^c	velmi časté	93 %	56 %
Poruchy imunitního systému	reakce spojené s infuzí ^d	časté	8,6 %	3,4 %
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	velmi časté	16 %	1,7 %
	synkopa ^e	časté	4,6 %	1,7 %
Srdeční poruchy	fibrilace síní ^f	časté	3,4 %	1,1 %
Cévní poruchy	hematom	časté	5,7 %	0,6 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe	časté	5,1 %	0
Gastrointestinální poruchy	gastrointestinální krvácení ^g	časté	6,3 %	1,7 %
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšená aspartátaminotransferáza ^c	velmi časté	48 %	2,3 %
	zvýšená alaninaminotransferáza ^c	velmi časté	42 %	4,0 %
	zvýšená alkalická fosfatáza ^c	velmi časté	41 %	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně	pruritus	časté	5,1 %	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie	časté	6,9 %	0
Poruchy ledvin a močových cest	hematurie	časté	4,6 %	1,1 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenien ^h	velmi časté	26 %	0,6 %

^a Infekce močových cest zahrnuje infekci močových cest, infekci močových cest vyvolanou bakteriemi *Escherichia* a cystitidu.

^b Sepsa zahrnuje sepsi, enterokokovou sepsi, sepsi vyvolanou bakteriemi *Escherichia*, sepsi při neutropenii a urosepsi.

^c Trombocytopenie (snížený počet trombocytů), neutropenie (snížený počet neutrofilů), leukopenie (snížený počet leukocytů), zvýšení AST, zvýšení ALP a zvýšení ALT vycházejí z laboratorních hodnot.

^d Reakce související s infuzí zahrnují bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, artralgie, astenii, bolest zad, kostní bolest, bolest na hrudi, průjem, pocit nepohody, dyspnoe, erytém, zrudnutí, bolest hlavy, hyperhidrózu, hypertenzi, hypertenzní krizi, hypotenzi, onemocnění, malátnost, nauzeu, nekardiální bolest na hrudi, periferní edém, palmární erytém, pruritus, pyrexii, bolest páteře, kopřivku a zvracení. Zahrnuty jsou pouze příhody, u nichž je předpoklad, že mají spojitost s reakcemi souvisejícími s infuzí.

^e Synkopa zahrnuje ztrátu vědomí, presynkopu a synkopu.

^f Fibrilace síní zahrnuje fibrilaci síní a flutter síní.

^g Gastrointestinální krvácení zahrnuje anální krvácení, žaludeční krvácení, gastrointestinální krvácení, hematochezii, hemoroidální krvácení, střevní krvácení, rektální krvácení a krvácení z jícnových varixů.

^h Astenie zahrnuje astenii a únavu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombocytopenie

Trombocytopenie se vyskytla u 94,3 % pacientů léčených imetelstatem. Výskyt trombocytopenie stupně 3 nebo 4 činil 62,9 %. Medián doby do prvního výskytu příhod $\geq$ stupně 3 činil 5 (rozmezí: 1,7 až 89,7) týdnů. Medián doby trvání trombocytopenie u příhod $\geq$ stupně 3 činil 1,4 (rozmezí: 0,1 až 15,0) týdne (viz body 4.2 a 4.4). Trombocytopenie (nežádoucí příhody jakéhokoli stupně vzniklé během léčby) vedla ke snížení dávky nebo odložení cyklu u 24,6 %, resp. 44,6 % pacientů. U 6,3 % pacientů byla léčba trvale ukončena.

Neutropenie

Neutropenie se vyskytla u 92,0 % pacientů léčených imetelstatem. Výskyt neutropenie stupně 3 nebo 4 činil 69,1 %. Medián doby do prvního výskytu příhod $\geq$ stupně 3 činil 4,3 (rozmezí: 1,0 až 118,6) týdne. Medián doby trvání neutropenie u příhod $\geq$ stupně 3 činil 2,0 (rozmezí: 0,0 až 16,7) týdny (viz body 4.2 a 4.4). Neutropenie (nežádoucí příhody jakéhokoli stupně vzniklé během léčby) vedla ke snížení dávky nebo odložení cyklu u 36,6 %, resp. 50,3 % pacientů. U 6,3 % pacientů byla léčba trvale ukončena.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se vyskytly u 8,6 % pacientů léčených imetelstatem. Výskyt reakcí souvisejících s infuzí stupně 3 nebo 4 činil 3,4 %. Reakce související s infuzí byly obecně mírné nebo středně závažné. Nejčastějšími reakcemi souvisejícími s infuzí byly bolest hlavy (3,4 %) a bolest zad (2,3 %). Dalšími významnými reakcemi souvisejícími s infuzí byly příhody stupně 3 – hypotenze (0,6 %), hypertenze (0,6 %), hypertenzní krize (0,6 %) a nekardiální bolesti na hrudi (0,6 %). Reakce související s infuzí se obvykle vyskytly během infuze nebo krátce po jejím ukončení (viz body 4.2 a 4.4). Reakce související s infuzí vedly ke snížení dávky nebo odložení cyklu u 0,6 % pacientů nebo k dočasnému přerušení nebo ukončení infuze u 5,7 % pacientů. U 0,6 % pacientů byla léčba trvale ukončena.

Poruchy jater a žlučových cest

Ke zvýšení AST, zvýšení ALT a zvýšení ALP došlo u 48,0 %, 41,7 %, resp. 41,1 % pacientů léčených imetelstatem. Výskyt příhod stupně 3 nebo 4 činil 2,3 %, 4,0 %, resp. 0 %. Medián doby do prvního výskytu příhod $\geq$ stupně 3 činil 30,4 (rozmezí: 25,9 až 63,1) týdne v případě zvýšení AST a 32,0 (rozmezí: 1,0 až 84,1) týdnů v případě zvýšení ALT. Medián doby trvání příhod stupně $\geq$ 3 činil 1,2 (rozmezí: 0,4 až 2,4) týdne v případě zvýšení AST a 1,5 (rozmezí: 0,7 až 4,0) týdne v případě zvýšení ALT. Příhody (nežádoucí příhody jakéhokoli stupně vzniklé během léčby) vedly k odložení cyklu u 1,7 % pacientů v případě zvýšení AST a u 0,6 % pacientů v případě zvýšení ALT. Žádná příhoda nevedla k ukončení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování nebo nesprávného podání (např. jako rychlé intravenózní injekce nebo bolusu) je třeba pacienty monitorovat, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a poskytnout jim vhodnou symptomatickou léčbu a standardní podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX80

Mechanismus účinku

Imetelstat je oligonukleotidový inhibitor telomerázy, který se váže na templátovou oblast RNA složky lidské telomerázy (hTR), což zabraňuje vazbě na telomery.

Je známo, že aktivita telomerázy a exprese RNA lidské telomerázové reverzní transkriptázy (hTERT) jsou v případě MDS a maligních kmenových a progenitorových buněk významně zvýšené. Léčba imetelstatem vede ke zkrácení délky telomer, inhibici proliferace maligních kmenových a progenitorových buněk a indukci apoptotické buněčné smrti způsobující redukci maligních klonů.

Farmakodynamické účinky

Imunogenita

Během léčby imetelstatem v doporučené dávce byly u 17 % účastníků zjištěny protilátky proti léčivu (ADA). Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, nicméně údaje jsou stále omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost imetelstatu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze 3 IMerge (MDS3001) u 178 dospělých pacientů zařazených do studie s MDS s nízkým nebo středním rizikem 1 podle Mezinárodního prognostického skórovacího systému (*International Prognostic Scoring System*, IPSS), kteří byli závislí na transfuzích (v průběhu 16 týdnů před randomizací vyžadovali ≥ 4 jednotky červených krvinek (RBC) během 8 týdnů). Diagnóza MDS pro zařazení do studie vycházela z klasifikace WHO 2008. Způsobilými pacienty byli pacienti, kteří neodpovídali na léčbu nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu látkami stimulujícími erythropoézu (ESA) nebo pro tuto léčbu nejsou způsobilí, a měli absolutní počet neutrofilů $1,5 \times 10^9/l$ nebo vyšší a počet trombocytů $75 \times 10^9/l$ nebo vyšší. Pokud měli pacienti cytogenetickou abnormalitu delece 5q (del5q) nebo byli předtím léčeni lenalidomidem nebo hypometylačními látkami, byli nezpůsobilí.

Účastníci byli randomizováni v poměru 2:1 do skupin, v nichž dostávali intravenózní infuzi imetelstatu ($n = 118$) 7,1 mg/kg nebo placebo ($n = 60$) podávanou jednou za 4 týdny po dobu 2 hodin až do progresu onemocnění, nepříjemné toxicity nebo ukončení studie. Randomizace byla stratifikována podle předchozí zátěže transfuzí RBC a podle rizikové skupiny IPSS. Pacienti byli před podáním dávky premedikováni antihistaminikem a kortikosteroidem, aby se zmírnily reakce

související s infuzí. Případy odložení dávky nebo snížení dávky v případě toxicity stupně 3 nebo 4 pozorované v době podání další plánované dávky byly posuzovány podle stanovených úprav dávky (viz bod 4.2). Všem pacientům byla poskytnuta podpůrná péče, která zahrnovala transfuze RBC.

Ze 178 zařazených pacientů bylo 62 % mužů a 80 % bělochů. Medián věku činil 72 let (rozmezí: 39 až 87 let), přičemž 20 % (36/178) pacientů bylo ve věku < 65 let, 47 % (84/178) bylo ve věku ≥ 65 až < 75 let a 33 % bylo ve věku (58/178) ≥ 75 let. Celkem 118 pacientů dostávalo imetelstat po medián doby 7,8 měsíce (rozmezí: 0,03 až 32,5 měsíce) a 59 pacientů dostávalo placebo po medián doby 6,5 měsíce (rozmezí: 0,03 až 26,7 měsíce). Medián doby následného sledování činil 19,5 měsíce (rozmezí: 1,4 až 36,2 měsíce) ve skupině s imetelstatem a 17,5 měsíce (rozmezí: 0,7 až 34,3 měsíce) ve skupině s placebem. Hlavní výchozí charakteristiky onemocnění u populace, v níž byla sledována účinnost, jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Výchozí charakteristiky onemocnění pacientů s MDS ve studii MDS3001 fáze 3

Charakteristiky onemocnění	Imetelstat (n = 118)	Placebo (n = 60)
Doba od stanovení původní diagnózy		
Medián počtu roků	3,5	2,8
ECOG skóre (0, 1, 2), n (%)		
0: Asymptomatický	42 (35,6)	21 (35)
1: Symptomatický, plně ambulantní	70 (59,3)	39 (65)
2: Symptomatický, na lůžku méně než 50 % dne	6 (5,1)	0
Klasifikace rizika IPSS, n (%) (%)		
Nízké	80 (67,8)	39 (65)
Střední I	38 (32,2)	21 (35)
Předchozí zátěž transfuzí RBC^a, n (%)		
4 až 6 jednotek	62 (52,5)	33 (55)
> 6 jednotek	56 (47,5)	27 (45)
Klasifikace WHO (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Chybí	1 (0,8)	0
Výchozí sérový erythropoetin (EPO), n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Chybí	5 (4,2)	2 (3,3)
Předchozí užívání ESA, n (%)		
Ano	108 (91,5)	52 (86,7)
Ne	10 (8,5)	8 (13,3)

Zkratky: ECOG = skupina *Eastern cooperative oncology group*; ESA = látka stimulující erytropoézu; IPSS = Mezinárodní prognostický skórovací systém; MDS = myelodysplastický syndrom; RS⁺ = pozitivní na prstenčité sideroblasty; RS⁻ = negativní na prstenčité sideroblasty; WHO = Světová zdravotnická organizace.

^a Předchozí zátěž transfuzí RBC je definována jako maximální počet jednotek RBC podaných transfuzí v průběhu 8 týdnů během 16 týdnů před randomizací.

^b RS⁺ zahrnuje: refrakterní anémii s prstenčitými sideroblasty (RARS)/refrakterní cytopenii s multilineární dysplazií a ≥ 15 % prstenčitých sideroblastů (RCMD-RS).

^c RS⁻ zahrnuje: ostatní.

Účinnost byla stanovena na základě podílu pacientů, kteří dosáhli 8týdenní a 24týdenní nezávislosti na transfuzi červených krvinek (RBC-TI). RBC-TI je prezentována jako absence transfuze (transfuzí) červených krvinek během jakéhokoli období po sobě jdoucích 8 týdnů (56 dnů), respektive období po sobě jdoucích 24 týdnů (168 dnů), bez ohledu na ukončení léčby nebo použití následné protinádorové léčby (strategie léčebné politiky). Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii MDS3001 fáze 3

	Imetelstat (n = 118)	Placebo (n = 60)
Míra ≥ 8týdenních RBC-TI během prvních 24 týdnů ^a		
≥ 8týdenní RBC-TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95% CI pro míru odpovědi (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% rozdíl (95% CI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-hodnota ^d	0,002	
Míra ≥ 24týdenních RBC-TI během prvních 48 týdnů ^a		
≥ 24týdenní RBC-TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95% CI pro míru odpovědi (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% rozdíl (95% CI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-hodnota ^d	< 0,001	

CI = interval spolehlivosti; RBC = červená krvinka; TI = nezávislost na transfuzi.

^a TI bez ohledu na ukončení léčby nebo použití následné protinádorové léčby (strategie léčebné politiky).

^b 95% CI pro míru odpovědi na základě přesného Clopperova-Pearsonova intervalu spolehlivosti.

^c 95% CI pro rozdíl na základě metody Wilsonova skóre.

^d p-hodnota vychází z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle předchozí zátěže transfuzí RBC ($\leq$ 6 vs. $>$ 6 jednotek RBC) a skupiny s rizikem IPSS (nízké vs. střední 1).

Medián doby trvání $\geq$ 8týdenní TI-RBC činil 51,6 týdne a medián zvýšení hemoglobinu (Hb) během nejdelšího období TI-RBC činil u pacientů s odpovědí na imetelstat 3,55 g/dl.

Účinek léčby imetelstatem na RBC-TI $\geq$ 8 týdnů byl konzistentní ve všech klinicky relevantních podskupinách charakteristických pro onemocnění, včetně pacientů bez prstenčitých sideroblastů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rytelo při léčbě myelodysplastického syndromu včetně juvenilní myelomonocytární leukemie u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Imetelstat se podává jako intravenózní infuze. Nebyly provedeny žádné studie s jinými způsoby podání.

U pacientů s MDS, kterým byla podávána intravenózní infuze 7,1 mg/kg imetelstatu po dobu 2 hodin, činil geometrický průměr (variační koeficient [CV] %) maximální koncentrace ($C_{\max}$) v plazmě 89,5 $\mu\text{g/ml}$ (27,3 %), přičemž maximální koncentrace byly pozorovány na konci infuze. Podle hodnoty $C_{\max}$ se imetelstat u pacientů s MDS mezi léčebnými cykly po každém podání dávky jednou za čtyři týdny nekumuluje.

Distribuce

Vazba imetelstatu na lidské plazmatické proteiny byla 94 %.

Biotransformace

Imetelstat je pravděpodobně metabolizován nukleázami v tkáních na menší fragmenty.

Eliminace

Geometrický průměr (CV %) zdánlivého poločasu imetelstatu v plazmě činí u pacientů s MDS po podání dávky 7,1 mg/kg přibližně 4,9 hodiny (43,2 %).

Linearita/nelinearita

Hodnota AUC_{0-24h} imetelstatu v plazmě se v rozmezí dávek 0,4 až 11,0 mg/kg zvyšuje více než úměrně dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Pro hodnocení farmakokinetiky imetelstatu u zvláštních skupin pacientů nejsou k dispozici žádné relevantní údaje.

Ze subjektů s MDS, kteří v průběhu studie MDS3001 dostávali imetelstat, mělo na základě jaterních testů (NCI-ODWG) 31 subjektů mírně abnormální jaterní testy (celkový bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN, nebo celkový bilirubin $> 1 \times$ až $1,5 \times$ ULN (stupeň 1) a jakoukoli AST), 17 subjektů mělo středně abnormální jaterní testy (celkový bilirubin $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN (stupeň 2) a jakoukoli AST) a 2 subjekty měly závažné abnormality jaterních testů (celkový bilirubin $> 3 \times$ ULN (stupeň 3) a jakoukoli AST).

Na základě clearance kreatininu (CrCl) mělo 42 subjektů lehkou poruchu funkce ledvin (CrCL 60 až < 90 ml/min), 39 subjektů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (CrCL 30 až < 60 ml/min) a 1 subjekt měl těžkou poruchu funkce ledvin (CrCl 15 až < 30 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie

V jedné šestiměsíční studii u myši a jedné devítiměsíční studii u opic bylo pozorováno zvýšení hmotnosti jater a ledvin v závislosti na dávce. Mikroskopická analýza prokázala mírné až středně závažné změny jater (ložiska zánětlivých buněk, zvýšení Kupfferových buněk, ukládání pigmentu, teleangiektázie) a změny ledvin (mezangiální ztlustění, glomerulonefritida/skleróza, intersticiální depozice, renální tubulární krvácení, bílkovinné odlitky). Tyto změny se po 8 až 14týdenním období bez léčby zcela vrátily do původního stavu nebo se jejich závažnost snížila. Nebyly zaznamenány žádné významné změny parametrů jaterních nebo renálních funkcí. V těchto studiích byly jako nejvyšší podané dávky identifikovány hodnota dávky bez pozorovaného nepříznivého účinku (NOAEL) u myši a nejvyšší dávka bez závažné toxicity (HNSTD) u opic, které vyvolaly expozice, jež byly až 2,4násobkem, resp. 28,1násobkem expozice u člověka při doporučené klinické dávce.

Karcinogenita

Studie karcinogenity nebyly s imetelstatem provedeny.

Genotoxicita

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* imetelstat nevykazoval genotoxický potenciál.

Fertilita

Hodnocení účinků na reprodukční orgány ve studiích chronické toxicity po opakovaných dávkách naznačuje možnost poškození samičí fertility. U opic, kterým bylo podáváno 14,1 mg/kg jednou týdně po dobu 9 měsíců, byla pozorována atrofie děložní sliznice při průměrné expozici (na základě AUC), která je přibližně 20,0násobkem expozice u člověka při doporučené klinické dávce. Tento účinek byl po 14týdenním období zotavení reverzibilní.

Ve studiích chronické toxicity po opakovaných dávkách (do 18,8 mg/kg u myši a 14,1 mg/kg u opic) nebyly pozorovány žádné velké ani histologické změny samčích reprodukčních tkání při žádné testované dávce, přičemž průměrná expozice (na základě AUC) činila 2,4násobek (myši) a 28,1násobek (opice) expozice u člověka při doporučené klinické dávce.

Embryofetální vývoj

Ve studiích embryofetální vývojové toxicity byly březím myším a králíkům v období organogeneze podávány dávky imetelstatu 4,7; 14,1 nebo 28,2 mg/kg. Imetelstat nebyl teratogenní a u myši nebyly prokázány žádné malformace plodu. U králíků byl zaznamenán nárůst případů srostlých částí kosti hrudní při dávce 28,2 mg/kg, což je dávka považovaná za toxickou pro matku na základě poklesu průměrné tělesné hmotnosti březích zvířat. U obou druhů byly pozorovány embryofetální účinky při dávce 28,2 mg/kg, které se projevily zvýšenou postimplantační ztrátou v důsledku zvýšení počtu časných resorpcí, což vedlo ke snížení počtu životaschopných plodů a velikosti vrhu na zvíře. Při expozicích (na základě AUC) až do 1,5násobku (myši) nebo 13,0násobku (králíci) expozice u člověka při doporučené klinické dávce nebylo pozorováno žádné významné zvýšení postimplantačních ztrát. Význam těchto účinků u člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitán sodný (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Připravený roztok

Rekonstituovaný roztok

Okamžitě použijte k přípravě naředěného roztoku pro intravenózní infuzi.

Naředěný roztok

Při uchovávání v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C použijte do 48 hodin (zahrnuje celkovou dobu od rekonstituce po dokončení infuze).

Při uchovávání při pokojové teplotě 20 °C až 25 °C použijte do 18 hodin (zahrnuje celkovou dobu od rekonstituce po dokončení infuze).

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo po dobu 18 hodin při teplotě 20 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce a naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Rytelo 47 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je 8ml injekční lahvička z čirého skla třídy 1 s chlorbutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým odtrhovacím těsnicím uzávěrem a tmavě zeleným plastovým víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

Rytelo 188 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je 10ml injekční lahvička z čirého skla třídy 1 s chlorbutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým odtrhovacím těsnicím uzávěrem a modrofialovým plastovým uzávěrem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Pokyny k přípravě, podání a zacházení s přípravkem

Přípravek Rytelo je dodáván jako bílý až téměř bílý nebo mírně nažloutlý lyofilizovaný prášek pouze pro intravenózní infuzi a před podáním musí být rekonstituován a naředěn.

Rekonstituce

- Vypočítejte dávku přípravku Rytelo (celkem mg) na základě tělesné hmotnosti pacienta (kg):
tělesná hmotnost (X kg) × dávka (7,1 mg/kg, pokud není opodstatněné snížení dávky na 5,6 mg/kg nebo 4,4 mg/kg).
- Určete počet potřebných injekčních lahviček přípravku Rytelo. K dosažení plné dávky může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička. Jedna injekční lahvička přípravku Rytelo obsahuje 47 mg nebo 188 mg.
- Vyjměte injekční lahvičky s přípravkem Rytelo z chladničky. Před rekonstitucí nechte injekční lahvičky 10 až 15 minut (ne déle než 30 minut) přirozeně zahřát na pokojovou teplotu 20 °C až 25 °C.
- Rekonstituujte každou injekční lahvičku přípravku Rytelo podle síly a pokynů uvedených níže:
 - *Injekční lahvičky s přípravkem Rytelo obsahující 47 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok*
Přímo na lyofilizovaný prášek vstříkněte 1,8 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), čímž získáte aplikovatelný objem 1,5 ml. Konečná koncentrace rekonstituovaného roztoku bude 31,4 mg/ml v jedné injekční lahvičce.
 - *Injekční lahvičky s přípravkem Rytelo obsahující 188 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok*
Přímo na lyofilizovaný prášek vstříkněte 6,3 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), čímž získáte aplikovatelný objem 6,0 ml. Konečná koncentrace rekonstituovaného roztoku bude 31,4 mg/ml v jedné injekční lahvičce.

Každá injekční lahvička obsahuje malé množství přípravku navíc pro případ ztráty tekutiny během přípravy a extrakce rekonstituovaného roztoku, což způsobuje výše uvedenou konečnou koncentraci 31,4 mg/ml.

- Každou injekční lahvičkou pohybujte jemným krouživým pohybem, aby se netvořila pěna, až do úplné rekonstituce prášku (ne déle než 15 minut). Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před naředěním rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a nezměnil zbarvení. Rekonstituovaný roztok v každé injekční lahvičce má být čirý až mírně zakalený, v podstatě bez viditelných nečistot, částic a/nebo částíček. Pokud je roztok zbarvený nebo obsahuje částice, nepoužívejte jej.
- Rekonstituovaný roztok ihned použijte k přípravě naředěného roztoku přípravku Rytelo v infuzním vaku (viz bod 6.3).

Naředění

- Vypočítejte objem rekonstituovaného roztoku potřebného pro pacienta na základě tělesné hmotnosti pacienta.

$$\text{objem (ml)} = \frac{\text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{dávka (7,1 mg/kg, pokud není opodstatněné snížení dávky na 5,6 mg/kg nebo 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

- Do 500ml infuzního vaku s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) přidejte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku. Přebytkovou tekutinu, která zůstala v injekční lahvičce (lahvičkách) a není potřebná k dosažení požadované dávky, zlikvidujte.
- Infuzní vak alespoň 5krát opatrně převraťte, aby se rekonstituovaný roztok dobře promíchal. Infuzní vak před podáním neprotřepávejte.

Uchovávání naředěného roztoku

- Při uchovávání v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C použijte do 48 hodin (zahrnuje celkovou dobu od rekonstituce po dokončení infuze), viz bod 6.3.
- Při uchovávání při pokojové teplotě 20 °C až 25 °C použijte do 18 hodin (zahrnuje celkovou dobu od rekonstituce po dokončení infuze), viz bod 6.3.

Likvidace

- Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1894/001
EU/1/24/1894/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 07. března 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rytelo 47 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
imetelstat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje sodnou sůl imetelstatu odpovídající 47 mg imetelstatu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 31,4 mg imetelstatu.

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: uhličitan sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1894/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rytelo 47 mg prášek pro koncentrát
imetelstat
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

47 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rytelo 188 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
imetelstat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje sodnou sůl imetelstatu odpovídající 188 mg imetelstatu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 31,4 mg imetelstatu.

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: uhličitán sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1894/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rytelo 188 mg prášek pro koncentrát
imetelstat
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

188 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rytelo 47 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Rytelo 188 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok imetelstat

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rytelo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rytelo používat
3. Jak Vám bude přípravek Rytelo podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rytelo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rytelo a k čemu se používá

Přípravek Rytelo je lék, který obsahuje léčivou látku imetelstat. Imetelstat je typ léku, který se nazývá „inhibitor telomerázy“.

Přípravek Rytelo se používá u dospělých s anémií (chudokrevností; nízkou hladinou červených krvinek) způsobenou myelodysplastickým syndromem (MDS), což je typ nádorového onemocnění. Používá se k léčbě anémie u pacientů, kteří potřebují transfuze červených krvinek a kteří nereagují dobře na léčbu na bázi erythropoetinu (hormon, který stimuluje tvorbu červených krvinek) nebo ji nemohou dostávat.

Při MDS se v kostní dřeni netvoří dostatek zdravých krvinek a v krvi a/nebo kostní dřeni se vyskytují abnormální buňky, které se nevyvíjejí správně. To může mít za následek anémii a pocit únavy nebo nedostatku energie.

Přípravek Rytelo působí tak, že blokuje enzym (bílkovinu) zvaný „telomeráza“, který napomáhá růstu a dělení nádorových buněk. Tím se zastaví růst abnormálních nádorových buněk v kostní dřeni a Vaše kostní dřeň může vytvářet normální krvinky, díky čemuž můžete pociťovat menší únavu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rytelo používat

Nepoužívejte přípravek Rytelo:

- jestliže jste alergický(á) na imetelstat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek Rytelo, se porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste žena, která může otěhotnět – viz části „Těhotenství a kojení“ a „Fertilita“ v bodě 2,
- se u Vás v poslední době vyskytly reakce, jako je snazší tvorba modřin, větší krvácení, než se očekává, krvácení z nosu, krev v moči nebo ve stolici nebo jakékoli jiné známky krvácení,
- máte příznaky infekce, jako je horečka, zimnice, necítíte se dobře, nebo jakékoli jiné příznaky infekce.

Stavy krvácení, zhmoždění nebo infekce se mohou zhoršit, pokud se po podání přípravku Rytelo začne snižovat množství určitého typu krvinek – viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4.

Aby bylo možné mít pod kontrolou počet krvinek a sledovat určité nežádoucí účinky, lékař nebo zdravotní sestra:

- bude před podáním každé dávky provádět krevní testy,
- bude po prvních dvou dávkách každý týden provádět další krevní testy a
- Vám může podat léky, které Vám pomohou bojovat s infekcí nebo vytvářet více krvinek, je-li počet krvinek nízký.

Během podávání přípravku Rytelo nebo krátce po něm se mohou vyskytnout nežádoucí účinky zvané „**reakce související s infuzí**“. Tyto reakce mohou být mírné až závažné. Aby se těmto reakcím předešlo, budou Vám nejméně 30 minut před podáním přípravku Rytelo podány léky a nejméně jednu hodinu poté budete pečlivě sledován(a).

Porad'te se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud se u Vás objeví příznaky reakce související s infuzí, jako jsou: nízký nebo velmi vysoký krevní tlak, náhlá dechová nedostatečnost, nedostatek energie, pocit, že se necítíte dobře, bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, průjem, neobvyklé silné pocení, svědění nebo zarudnutí kůže, otoky, horečka nebo bolest v některých částech těla (např. bolest na hrudi, bolest břicha, kloubů, zad nebo kostí) – viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Přípravek Rytelo nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let. Není totiž známo, zda je použití přípravku u této věkové skupiny bezpečné.

Další léčivé přípravky a přípravek Rytelo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, je důležité, abyste se poradila se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

- **Těhotenství**
Podávání imetelstatu se v těhotenství a u žen v plodném věku, které nepoužívají antikoncepci, **nedoporučuje**.

Ženám v plodném věku se doporučuje, aby během léčby přípravkem Rytelo a ještě nejméně 1 týden po jeho poslední dávce používaly účinnou antikoncepci (ochranu proti otěhotnění). Porad'te se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o nejvhodnější antikoncepci, kterou můžete používat, abyste zabránila těhotenství. Pokud během léčby přípravkem Rytelo otěhotníte nebo si myslíte, že jste těhotná, **sdělte to ihned svému lékaři**. Váš lékař nebo zdravotní sestra zkontrolují testem před zahájením léčby, zda nejste těhotná.

- **Kojení**

Není známo, zda se imetelstat vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Během léčby přípravkem Rytelo a 1 týden po poslední dávce **nekojte**.

Plodnost

Přípravek Rytelo může snižovat plodnost u žen. To znamená, že pokud jste žena, může pro Vás být obtížné během léčby tímto přípravkem nebo po ní otěhotnět.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Rytelo může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat nástroje či stroje. Neříd'te, nejezd'te na kole ani neobsluhujte nástroje nebo stroje, pokud pociťujete únavu nebo slabost nebo máte jakékoli příznaky, které mohou ovlivnit Vaši schopnost tyto činnosti vykonávat, dokud tyto příznaky neodezní – viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Přípravek Rytelo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce (dávka pro pacienta s tělesnou hmotností 80 kg). To odpovídá přibližně 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého člověka.

3. Jak Vám bude přípravek Rytelo podáván

Přípravek Rytelo Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají zkušenosti s léčbou krevních onemocnění.

Jak Vám bude přípravek Rytelo podáván

- Léčivý přípravek se podává do žíly formou infuze (kapačky).
- Přípravek Rytelo se obvykle podává po dobu 2 hodin.
- Tento léčivý přípravek se podává jednou za 4 týdny.

Jaké množství přípravku Rytelo Vám bude podáváno

Doporučená dávka je 7,1 mg přípravku Rytelo na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti. Lékař rozhodne, zda je pro Vás tato dávka vhodná. V závislosti na tom, jak na lék budete reagovat, může lékař:

- přerušit infuzi a znovu ji zahájit pomalejším tempem,
- odložit podání infuze a naplánovat ji na jiný den,
- snížit dávku,
- nebo léčbu přípravkem Rytelo ukončit.

Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude léčba přípravkem Rytelo podávána.

Léky podávané před léčbou přípravkem Rytelo

Nejméně 30 minut před každou dávkou přípravku Rytelo Vám lékař nebo zdravotní sestra podají léky, které pomáhají zmírnit nežádoucí účinky způsobené infuzí (reakce související s infuzí) – další informace naleznete v bodě 2 „Upozornění a opatření“ a v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Jestliže vynecháte dávku přípravku

Jestliže zmeškáte nebo si odložíte termín podání dávky přípravku Rytelo, je velmi důležité, abyste si co nejdříve domluvil/a další termín. Dávkovací schéma pak bude pokračovat podle předpisu – každé 4 týdny.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Rytelo, než bylo třeba

Vzhledem k tomu, že infuzi Vám budou podávat vyškolení zdravotničtí pracovníci ve zdravotnickém zařízení, není pravděpodobné, že by došlo k předávkování. Pokud by k němu však došlo, lékař nebo zdravotní sestra zkontrolují, zda nemáte nežádoucí účinky.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků závažných nežádoucích účinků. **Je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči.**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Nízká hladina krevních destiček v krvi (trombocytopenie)
 - která může zahrnovat následující příznaky: snadnější tvorba zhmoždění nebo větší krvácení, než se očekává, podlitina nebo krevní sraženina (hematom), delší krvácení z řezných ran, krvácení z nosu, krev ve střevech, moči nebo stolici nebo černá stolice.
- Nízká hladina neutrofilů (typ bílých krvinek) v krvi (neutropenie)
 - která může zahrnovat následující příznaky: horečka, kašel, bolest v hrdle, zimnice, pocit, že se necítíte dobře, nebo jakýkoli jiný příznak infekce.

Časté: (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Reakce související s infuzí (některé příhody, které začínají během infuze nebo po ní)
 - které mohou, ale nemusí být závažné a mohou zahrnovat jeden nebo více z následujících příznaků: nízký nebo velmi vysoký krevní tlak, náhlá dechová nedostatečnost, nedostatek energie, pocit, že necítíte dobře, bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, průjem, neobvyklé silné pocení, svědění nebo zarudnutí kůže, otoky, horečka nebo bolest v některých částech těla (např. bolest na hrudi, bolest břicha, kloubů, zad nebo kostí).
- Infekce v krevním řečišti (sepsy)

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků.

Velmi časté: (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- snížená hladina bílých krvinek (leukopenie) – prokázána v krevních testech,
- slabost nebo celkový pocit nedostatku energie nebo síly (astenie),
- únava,
- bolest hlavy,
- infekce močových cest,
- zvýšená hladina jaterních enzymů – prokázána v krevních testech.

Časté: (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest kloubů,
- svědění kůže nebo svědivost,
- mdloba,
- nepravidelný nebo abnormálně rychlý srdeční tep (fibrilace nebo flutter síní).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rytelo uchovávat

Přípravek Rytelo budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice. Pokyny k uchovávání jsou následující:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP.
- Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rytelo obsahuje

- Léčivou látkou je imetelstat. Jedna injekční lahvička obsahuje sodnou sůl imetelstatu odpovídající 47 mg nebo 188 mg imetelstatu. Po rekonstituci obsahuje jeden mililitr roztoku 31,4 mg/ml imetelstatu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou uhličitán sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH) – viz bod 2 „Přípravek Rytelo obsahuje sodík“.

Jak přípravek Rytelo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rytelo je bílý až téměř bílý nebo mírně nažloutlý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát). Přípravek Rytelo je dodáván v jednodávkové injekční lahvičce obsahující 47 mg nebo 188 mg.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vtištěné na štítku injekční lahvičky a na krabičce za EXP.

Pokyny k přípravě, podání a zacházení s přípravkem

Počet injekčních lahviček použitých na jednu dávku závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

Přípravek Rytelo je dodáván jako bílý až téměř bílý nebo mírně nažloutlý lyofilizovaný prášek pouze pro intravenózní infuzi a před podáním musí být rekonstituován a naředěn.

Premedikace a sledování reakcí souvisejících s infuzí

Před jakoukoli dávkou přípravku Rytelo má být podána premedikace, aby se zabránilo možným reakcím souvisejícím s infuzí nebo aby se tyto reakce snížily. Pacienti mají být premedikováni difenhydraminem (25 až 50 mg) a hydrokortizonem (100 až 200 mg) nebo ekvivalentním přípravkem nejméně 30 minut před podáním přípravku Rytelo.

Po dobu nejméně jedné hodiny po ukončení infuze je třeba u pacientů sledovat výskyt nežádoucích účinků. Informace o léčbě příznaků naleznete v bodech 4.2 a 4.4 souhrnu údajů o přípravku.

Rekonstituce

- Vypočítejte dávku přípravku Rytelo (celkem mg) na základě tělesné hmotnosti pacienta (kg):
tělesná hmotnost (X kg) × dávka (7,1 mg/kg, pokud není opodstatněné snížení dávky na 5,6 mg/kg nebo 4,4 mg/kg).
- Určete počet potřebných injekčních lahviček přípravku Rytelo. K dosažení plné dávky může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička. Jedna injekční lahvička přípravku Rytelo obsahuje 47 mg nebo 188 mg.
- Vyjměte injekční lahvičky s přípravkem Rytelo z chladničky. Před rekonstitucí nechte injekční lahvičky 10 až 15 minut (ne déle než 30 minut) přirozeně zahřát na pokojovou teplotu 20 °C až 25 °C.
- Rekonstituuje každou injekční lahvičku přípravku Rytelo podle síly a pokynů uvedených níže:
 - *Injekční lahvičky s přípravkem Rytelo obsahující 47 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok*
Přímo na lyofilizovaný prášek vstříkněte 1,8 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), čímž získáte aplikovatelný objem 1,5 ml. Konečná koncentrace rekonstituovaného roztoku bude 31,4 mg/ml v jedné injekční lahvičce.
 - *Injekční lahvičky s přípravkem Rytelo obsahující 188 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok*
Přímo na lyofilizovaný prášek vstříkněte 6,3 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), čímž získáte aplikovatelný objem 6,0 ml. Konečná koncentrace rekonstituovaného roztoku bude 31,4 mg/ml v jedné injekční lahvičce.

Každá injekční lahvička obsahuje malé množství přípravku navíc pro případ ztráty tekutiny během přípravy a extrakce rekonstituovaného roztoku, což způsobuje výše uvedenou konečnou koncentraci 31,4 mg/ml.

- Každou injekční lahvičkou pohybujte jemným krouživým pohybem, aby se netvořila pěna, až do úplné rekonstituce prášku (ne déle než 15 minut). Injekční lahvičkou netřepejte.

- Před naředěním rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a nezměnil zbarvení. Rekonstituovaný roztok v každé injekční lahvičce by měl být čirý až mírně zakalený, v podstatě bez viditelných nečistot, částic a/nebo částíček. Pokud je roztok zbarvený nebo obsahuje částice, nepoužívejte jej.
- Rekonstituovaný roztok ihned použijte k přípravě naředěného roztoku přípravku Rytelo v infuzním vaku.

Naředění

- Vypočítejte objem rekonstituovaného roztoku potřebného pro pacienta na základě tělesné hmotnosti pacienta.

$$\text{objem (ml)} = \frac{\text{tělesná hmotnost (X kg)} \times \text{dávka (7,1 mg/kg, pokud není opodstatněné snížení dávky na 5,6 mg/kg nebo 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

- Do 500ml infuzního vaku s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) přidejte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku. Přebytkovou tekutinu, která zůstala v injekční lahvičce (lahvičkách) a není potřebná k dosažení požadované dávky, zlikvidujte.
- Infuzní vak alespoň 5krát opatrně převraťte, aby se rekonstituovaný roztok dobře promíchal. Infuzní vak před podáním neprotřepávejte.

Uchovávání naředěného roztoku

- Při uchovávání v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C použijte do 48 hodin (zahrnuje celkovou dobu od rekonstituce po dokončení infuze).
- Při uchovávání při pokojové teplotě 20 °C až 25 °C použijte do 18 hodin (zahrnuje celkovou dobu od rekonstituce po dokončení infuze).
- Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo po dobu 18 hodin při teplotě 20 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce a naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Způsob podání

- Naředěný roztok podávejte intravenózní infuzí po dobu 2 hodin (tj. 250 ml/h). Nepodávejte jej jako rychlou intravenózní injekci nebo bolus.
- Snížené rychlosti infuze, které mohou být nutné z důvodu reakcí souvisejících s infuzí, naleznete níže a v bodě 4.2 v tabulce 3 souhrnu údajů o přípravku.

Úpravy rychlosti podávání dávky v případě reakcí souvisejících s infuzí

Nežádoucí účinek	Stupeň závažnosti ^a	Výskyt	Úprava léčby
Reakce související s infuzí (viz body 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku)	Stupeň 2 nebo 3	První a druhý	• Přerušit infuzi do odeznění nebo poklesu intenzity nežádoucích účinků na stupeň 1^a. • Znovu zahájit infuzi při 50% rychlosti infuze podávané před výskytem nežádoucích účinků (tj. 125 ml/h)

Stupeň 1: mírné; stupeň 2: středně závažné; stupeň 3: závažné

Likvidace

- Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.