

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rytelo 47 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Rytelo 188 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rytelo 47 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal sisaldab naatriumimetelstaati, mis vastab 47 mg imetelstaadile.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 31,4 mg imetelstaati.

Rytelo 188 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal sisaldab naatriumimetelstaati, mis vastab 188 mg imetelstaadile.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 31,4 mg imetelstaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjas või kergelt kollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rytelo on näidustatud monoteraapiana täiskasvanutele, kellel on väga madala, madala või keskmise riskiga müelodüsplastiliste sündroomide tõttu vereülekannetest sõltuv aneemia ilma isoleeritud deletsiooni 5q tsütogeneetilise (mitte-del 5q) kõrvalekaldega ja kellel oli ebapiisav vastus erütropoetiinipõhisele ravile või kes ei olnud selleks sobilikud. (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Rytelo't peavad manustama ja ravi jälgima hematoloogilise haiguse ning selle ravi kogemusega arstid ja meditsiinitöötajad.

Enne iga annuse manustamist on soovitatav teha täielik vererakkude arvu ja maksafunktsiooni hindamise analüüs. Lisaks on pärast kahe esimese annuse manustamist soovitatav määrata iganädalane vererakkude arv (vt lõik 4.4).

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb teha enne Rytelo esimese annuse manustamist rasedustest (vt lõik 4.6).

Annustamine

Rytelo soovitatav annus on 7,1 mg/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse veenisisesse infusioonina kord iga 4 nädala järel. Rytelo kasutamine tuleb katkestada, kui patsientidel ei vähene punaverelibled (*red blood cell*, RBC) transfusioonikoormus pärast 24-nädalast ravi (6 annust) või kui mis tahes ajal tekib vastuvõetamatu toksilisus.

Võimalike infusiooniga seotud reaktsioonide premedikatsioon

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni difenhüdramiini (25 kuni 50 mg) ja hüdrokortisooni (100 kuni 200 mg) või samaväärse ravimiga vähemalt 30 minutit enne Rytelo annuse manustamist. Enne iga Rytelo annust tuleb teha premedikatsioon, et vältida või vähendada tõenäolisi infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.4).

Annuse muutmine

Kõigi 3. ja 4. astme kõrvaltoimete puhul soovitatavad vähendatud annused on esitatud tabelis 1.

3. ja 4. astme kõrvaltoimete haldamisel võib olla vaja annuse edasilükkamist, annuse vähendamist või ravi katkestamist ning need on esitatud tabelis 2, tabelis 3 ja tabelis 4. Ravi Rytelo'ga tuleb lõpetada, kui patsient ei talu madalaimat annust 4,4 mg/kg.

Tabel 1. Kõigi 3. ja 4. astme kõrvaltoimete korral soovitatavad vähendatud annused

Annuse vähendus	Praegune annus	Vähendatud annus
Esimene annuse vähendus	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Teine annuse vähendus	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

3. ja 4. astme hematoloogilised kõrvaltoimed

Lükake Rytelo manustamine edasi, kui neutrofiilide absoluutne arv on alla $1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüüte on alla $50 \times 10^9/l$. Muutke annust vastavalt tabelis 2 kirjeldatule.

Tabel 2. Annuste muutmine 3. ja 4. astme hematoloogiliste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste ^{a, b}	Esinemine	Ravi modifikatsioon
Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4 ja 4.8)	3. aste	Esimene	- Lükake ravi edasi, kuni trombotsüüte on $\geq 50 \times 10^9/l$ - Alustage uuesti sama annusega
		Teine ja kolmas	- Lükake ravi edasi, kuni trombotsüüte on $\geq 50 \times 10^9/l$ - Alustage uuesti sama annusega
	4. aste	Esimene ja teine	- Lükake ravi edasi, kuni trombotsüüte on $\geq 50 \times 10^9/l$ - Alustage uuesti sama annusega
Neutropeenia (vt lõik 4.4 ja 4.8)	3. aste	Esimene	- Lükake ravi edasi, kuni neutrofiilide absoluutne arv on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Alustage uuesti sama annusega
		Teine ja kolmas	- Lükake ravi edasi, kuni neutrofiilide absoluutne arv on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Alustage uuesti madalama annusega
	4. aste	Esimene ja teine	- Lükake ravi edasi, kuni neutrofiilide absoluutne arv on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Alustage uuesti madalama annusega

^a Raskusaste põhineb Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete üldise terminoloogia kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) klassifikatsioonil, versioon 4.03.

^b 3. aste: raske; 4. aste: eluohtlik

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Annuse manustamise muudatusi infusiooniga seotud reaktsioonide korral on kirjeldatud tabelis 3.

Tabel 3. Annuse manustamise muudatused infusiooniga seotud reaktsioonide korral

Kõrvaltoime	Raskusaste ^{a, b}	Esinemine	Ravi modifikatsioon
Infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4 ja 4.8)	2. või 3. aste	Esimene ja teine	- Katkestage infusioon, kuni kõrvaltoimete lahenemise või nende intensiivsuse vähenemiseni 1. astmeni^b - Alustage infusiooni uuesti 50%-lis infusioonikiirusega, mis oli enne kõrvaltoimete ilmnemist (st 125 ml/h)
		Kolmas	2. astme puhul peatage infusioon. Võib uuesti alustada järgmise annuse manustamise ajal 3. astme puhul lõpetage ravi
	4. aste	Esimene	- Peatage infusioon - Manustage sobivat toetavat ravi ja lõpetage ravi

^a Raskusaste kõrvaltoimete NCI CTCAE klassifikatsiooni alusel, versioon 4.03.

^b 1. aste: kerge; 2. aste: keskmine; 3. aste: raske; 4. aste: eluohtlik

Annuse muutmist muude ravimi kõrvaltoimete, sealhulgas kõrgeenenud maksafunktsiooni väärtuste korral on kirjeldatud tabelis 4.

Tabel 4. Annuste muutmine mittehematoloogiliste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste ^{a, b}	Esinemine	Ravi modifikatsioon
Muud ravimi kõrvaltoimed, nagu maksafunktsiooni näitajate tõus analüüsides (vt lõik 4.8)	3. või 4. aste	Esimene ja teine	- Lükake ravi edasi, kuni kõrvaltoimed on taandunud 1. astmeni^b või ravigeelseni - Alustage uuesti madalama annusega

^a Raskusaste kõrvaltoimete NCI CTCAE klassifikatsiooni alusel, versioon 4.03.

^b 1. aste: kerge; 3. aste: raske; 4. aste: eluohtlik

Vahelejäänud annused

Kui kavandatud annus jääb vahele, tuleb patsiendile Rytelo't manustada niipea kui võimalik ja annustamist tuleb jätkata vastavalt ettekirjutusele 4-nädalaste vahedega.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 aastat) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerupuudulikkus

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens [CrCL] 30 kuni < 90 ml/min) patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik. Raske neerupuudulikkusega (CrCL 15 kuni < 30 ml/min) või lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientide kohta ei ole andmed piisavad, et toetada annustamissoovitust (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kergelt või keskmiselt normist erinevate maksafunktsiooni analüüsidega patsientidel (üldbilirubiin $\leq$ normivahemiku ülemine piir [*upper limit of normal*, ULN] ja aspartaadi aminotransferaas [ASAT] $>$ ULN või üldbilirubiin $> 1 \times$ kuni $1,5 \times$ ULN (1. tase) ja mis tahes ASAT) või (üldbilirubiin $> 1,5 \times$ kuni $3 \times$ ULN (2. tase) ja mis tahes ASAT) ei ole annuse kohandamine vajalik. Tugevalt normist erinevate maksafunktsiooni analüüsidega (üldbilirubiin $> 3 \times$ ULN (3. tase) ja mis tahes ASAT) patsientide kohta ei ole andmed piisavad, et toetada annustamissoovitust (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rytelo ohutus ja tõhusus lastel ja noorukitel vanuses 28 päeva kuni alla 18 aastat ei ole veel kindlaks tehtud. Andmeid ei ole saadaval.

Rytelo kasutamine alla 28 päeva vanustel lastel ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Rytelo on intravenoosseks kasutuseks.

Rytelo on üksnes ühekordseks kasutuseks.

Enne intravenosse lahusena manustamist tuleb Rytelo valmistada ja lahjendada meditsiinitöötaja järelevalve all kasutades aseptilist tehnikat.

Intravenoosne infusioon tuleb manustada 2 tunni jooksul (st 250 ml/h). Vähendatud infusioonikiiruse vähendamise kohta, mis võib olla vajalik infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu, vt tabel 3 lõigus 4.2. Ärge manustage intravenoosse süste ega boolusena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeeniast on teatatud Rytelo'ga ravi ajal, sealhulgas uuest või ägenevast 3. või 4. astme trombotsütopeeniast (vt lõik 4.8). Kõikide vererakkude arvu tuleb jälgida enne igat Rytelo annust, igal nädalal pärast kaht esimest annust ning kõigi 3. ja 4. astme trombotsütopeenia juhtumite korral või vastavalt kliinilisele näidustusele. 3. ja 4. astme trombotsütopeeniaga patsiente tuleb ettevaatusabinõuna jälgida verejooksude suhtes. Trombotsüütide ülekannete vajadust tuleb hinnata vastavalt kliinilisele vajadusele. Patsientidel tuleb soovitada teatada viivitamatult kõigist verevalumi või verejooksu sümptomitest. Järgmine annus tuleb lükata edasi ja jätkata sama või vähendatud annusega vastavalt soovitusel (vt lõik 4.2).

Neutropeenia

Neutropeeniast on teatatud Rytelo'ga ravi ajal, sealhulgas uuest või ägenevast 3. või 4. astme neutropeeniast (vt lõik 4.8) ja esineda võib febrilset neutropeeniat. Kõikide vererakkude arvu tuleb jälgida enne igat Rytelo annust, igal nädalal pärast kaht esimest annust ning kõigi 3. ja 4. astme neutropeenia juhtumite korral. 3. ja 4. astme neutropeeniaga patsiente tuleb ettevaatusabinõuna jälgida infektsioonide, sealhulgas sepsise, suhtes. Granulotsüütide kolooniat stimuleerivaid faktoreid ja infektsioonivastaseid ravimeid tuleb manustada vastavalt kliinilisele näidustusele. Patsientidel tuleb soovitada teatada viivitamatult kõigist neutropeenia märkidest või sümptomitest, nagu palavikust või

infektsioonist. Järgmine annus tuleb lükata edasi ja jätkata sama või vähendatud annusega vastavalt soovitusel (vt lõik 4.2).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonidest on teatatud Rytelo'ga ravi ajal ja nende raskusaste oli üldiselt kerge või keskmine (vt lõik 4.8). Kõige sagedasemad sümptomid olid peavalu ja seljavalu. Muud märkimisväärsed kõrvaltoimed olid 3. astme hüpotensioon, hüpertensioon, hüpertooneiline kriis ja mittekardiaalne valu rinnus. Patsientidel esines infusiooniga seotud reaktsiooni tavaliselt infusiooni ajal või vahetult pärast selle lõppu.

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni vähemalt 30 minutit enne Rytelo annust, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide riski (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes vähemalt tund aega pärast infusiooni lõpetamist.

Hallake infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomeid toetava raviga ja kaaluge infusiooni katkestamist, infusiooni kiiruse vähendamist või ravi lõpetamist vastavalt raskusastmele, esinemissagedusele ja vastavalt soovitusel (vt lõik 4.2).

Embrüo-loote toksilisus

Loomadelt saadud leidude põhjal võib Rytelo rasedatele naistele manustamisel põhjustada kahju embrüole ja lootele. Imetelstaadi manustamisel tiinetele hiirtele ja küülikutele organogeneesi perioodil põhjustas embrüo-loote suremuse emaslooma ekspositsioonil (AUC), mis oli $\geq 3,4$ korda suurem inimese ekspositsioonist soovitatava kliinilise annuse juures (vt lõik 5.3).

Rasedaid naisi tuleb nõustada võimaliku lootele avalduva riski suhtes. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit Rytelo'ga ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimast annust (vt lõik 4.6).

Teadaoleva toimega abiained

Natrium

Ravim sisaldab 35 mg naatriumi (80 kg kaaluva patsiendi annus) ühes annuses, mis on võrdne ligikaudu 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Täiendavat naatriumi lisatakse manustamiseks ettevalmistamiseks kasutatava naatriumi sisaldava lahusega (vt lõik 6.6). Seda tuleb võtta arvesse patsiendi kõigist allikatest saadavas naatriumi kogus päevases tarbimises.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud inimestel (vt lõik 5.2).

In vitro on imetelstaad BCRP, OAT1, OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitor sarnaste kontsentratsioonide juures, mis on sarnased imetelstaadi manustamise päeval saavutatutele. Koostoime risk, mis põhjustab koos manustatud substraadi plasmakontsentratsioonide suurenemist, väheneb koos imetelstaadi plasma kontsentratsiooni kiire langusega ja ei ole tõenäoliselt järgmistel annustamisintervalli päevadel asjakohane.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / naiste rasestumisvastased vahendid

Enne Rytelo'ga ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelistel naistel kontrollida raseduse puudumist.(vt lõik 4.2).

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit Rytelo'ga ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimast annust.

Rasedus

Imetelstaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud, et imetelstaadil võib põhjustada embrüo või loote kaotust (vt lõik 5.3). Imetelstaadi ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas imetelstaad eritub rinnapiima.

Andmed imetelstaadi eritumisest rinnapiima, toimest imikutele või rinnapiima tootmisele on puudulikud. Riski imikutele ei saa välistada. Kuna rinnaga toidetavatel imikutel võib esineda kõrvaltoimeid, tuleb naistel soovitada mitte imetada Rytelo'ga ravi ajal ja 1 nädal pärast viimast annust.

Fertiilsus

Loomadelt saadud leidude põhjal võib imetelstaad kahjustada rasestumisvõimeliste naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Andmed imetelstaadi mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rytelo võib kergelt mõjutada auto juhtimise ja masinate kasutamise võimet. Reageerimisvõime võib nende ülesannete tegemisel olla halvenenud asteenias ja infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu, nagu ravi manustamisele järgnev halb enesetunne, valu rinnus ja hüpertooniline kriis (vt lõik 4.8).

Patsientidel tuleb soovitada olla ettevaatlikud, kuni kõigi auto juhtimist või masinate kasutamist mõjutavate sümptomite möödumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed Rytelo kasutamisel olid trombotsütopeenia (94%), leukopeenia (93%), neutropeenia (92%), aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus (48%),alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus (42%), suurenenud aluselise fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) (41%) sisaldus, jõuetus (26%) ja peavalu (16%).

Kõige sagedamini teatatud rasked kõrvaltoimed (≥ 3 . aste) olid neutropeenia (69%) ja trombotsütopeenia (63%).

Kõige sagedamini teatatud rasked kõrvaltoimed olid sepsis (1,7%), kuseteede infektsioon (1,7%), kodade virvendus (1,1%), söögitoru veenilaiendite veritsus (1,1%), sünnikoop (1,1%) ja trombotsütopeenia (1,1%).

Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus oli 13%. Kõige sagedasem ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoime oli trombotsütopeenia (6,3%) ja neutropeenia (6,3%).

Kõrvaltoimete tõttu annuse vähendamise või annuse edasilükkamise sagedus on 65%. Kõige sagedasem annuse muutmise või katkestamiseni viinud kõrvaltoime oli neutropeenია (51%) ja trombotsütoopenia (45%).

Tabelina esitatud kõrvaltoimete loend

Kõrvaltoimete sagedused põhinevad kliinilistest uuringutest pärinevate koondandmete põhjal, kus osales 175 patsienti, kellel oli madala kuni keskmise-1 riskiga MDS, vereülekandest sõltuv aneemia ja kellel oli korduv või raskesti ravitav haigus, kes ei sobinud ESA raviks ning neid raviti imetelstaadi soovitatud annustega. Patsiente raviti Ryteloga mediaanselt 7,8 kuud.

Need kõrvaltoimed on esitatud allpool MedDRA süsteemi organi klassi ja iga süsteemi organi klassi esinemissageduse alusel, kus kõige sagedasem kõrvaltoime on esitatud esimesena. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Iga sageduse rühma kõrvaltoimed on esitatud raskusastme alusel kahanevas järjekorras.

Tabel 5. Rytelo'ga ravitud madala kuni keskmise-1 riski MDS-i patsientide kõrvaltoimed 2. ja 3. faasi MDS3001 uuringus

Süsteemi organi klass	Kõrvaltoime	Sagedus (kõik astmed)	Kõik astmed (N = 175)	Astmed ≥ 3 (N = 175)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon ^a	Väga sage	12%	2,3%
	Sepsis ^b	Sage	4,0%	4,0%
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütoopenia ^c	Väga sage	94%	63%
	Neutropeenia ^c	Väga sage	92%	69%
	Leukopeenia ^c	Väga sage	93%	56%
Immuunsüsteemi häired	Infusiooniga seotud reaktsioonid ^d	Sage	8,6%	3,4%
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage	16%	1,7%
	Sünkoop ^e	Sage	4,6%	1,7%
Südame häired	Kodade virvendus ^f	Sage	3,4%	1,1%
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Sage	5,7%	0,6%
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired	Ninaverejooks	Sage	5,1%	0
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks ^g	Sage	6,3%	1,7%
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaaminotransferaasi tõus ^c	Väga sage	48%	2,3%
	Alaniinaminotransferaasi tõus ^c	Väga sage	42%	4,0%
	Aluseline fosfataasi tõus ^c	Väga sage	41%	0
Naha ja nahaaluskoe kohjustused	Sügelus	Sage	5,1%	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu	Sage	6,9%	0
Neerude ja kuseteede häired	Hematuuria	Sage	4,6%	1,1%

Süsteemi organi klass	Kõrvaltoime	Sagedus (kõik astmed)	Kõik astmed (N = 175)	Astmed ≥ 3 (N = 175)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteeniah	Väga sage	26%	0,6%

^a Kuseteede infektsiooni hulka kuuluvad kuseteede infektsioon, *Escherichia* kuseteede infektsioon ja tsüstiit.

^b Sepsise hulka kuuluvad sepsis, enterokokkide tekkene septitseemia, *Escherichia* sepsis, neutropeeniline sepsis ja urosepsis.

^c Trombotsütopeenia (vähenenud trombotsüütide arv), neutropeenia (neutrofiilide vähenenud arv), leukopeenia (valgeliblede vähenenud arv), suurenenud ASAT, suurenenud ALP ja suurenenud ALAT põhinevad laboratoorsetel väärtustel.

^d Infusiooniga seotud reaktsioonide hulka kuuluvad kõhuvalu, ülakõhuvalu, liigesevalu, asteenia, seljavalu, luuvalu, valu rinnus, kõhulahtisus, ebamugavustunne, düspnoe, erüteem, õhetus, peavalu, hüperhidroos, hüpertensioon, hüpertooniline kriis, hüpotensioon, haigus, halb enesetunne, iiveldus, mittekardiaalne valu rinnus, perifeerne ödeem, peopesa erüteem, sügelus, pürekia, seljavalu, urtikaaria ja oksendamine. Lisatud on vaid need reaktsioonid, mida seostatakse infusiooniga seotud reaktsioonidega.

^e Süntkoop hõlmab teadvuse kaotust, presüntkoop ja süntkoop.

^f Kodade virvendus hõlmab kodade virvendust ja kodade laperdust.

^g Seedetrakti veritsus hõlmab pära hemorraagiat, mao hemorraagiat, seedetrakti hemorraagiat, verd väljaheites, hemorroidide hemorraagiat, soole hemorraagiat, rektaalset hemorraagiat ja söögitoru veenikomude hemorraagiat.

^h Asteeniah hõlmab asteeniat ja väsimust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeeniat esines 94,3% imetelstaati saanud patsiendil. 3. või 4. astme trombotsütopeeniat esines 62,9% patsiendil. Aja mediaan esimese ≥ 3. astme juhu tekkeni oli 5 (vahemik: 1,7, 89,7) nädalat. Trombotsütopeenia ≥ 3. astme juhtude kestuse mediaan oli 1,4 (vahemik: 0,1, 15,0) nädalat. (vt lõik 4.2 ja 4.4) Trombotsütopeenia (ravi ajal ilmnenu kõrvaltoime mis tahes aste) tõttu vähendati annust või lükati tsüklit edasi vastavalt 24,6% ja 44,6% patsiendil. Ravi lõpetati jäädavalt 6,3% patsiendil.

Neutropeenia

Neutropeeniat esines 92,0% imetelstaati saanud patsiendil. 3. või 4. astme neutropeeniat esines 69,1% patsiendil. Aja mediaan esimese ≥ 3. astme juhu tekkeni oli 4,3 (vahemik: 1,0, 118,6) nädalat. Neutropeenia ≥ 3. astme juhtude kestuse mediaan oli 2,0 (vahemik: 0,0, 16,7) nädalat. (vt lõik 4.2 ja 4.4) Neutropeenia (ravi ajal ilmnenu kõrvaltoime mis tahes aste) tõttu vähendati annust või lükati tsüklit edasi vastavalt 36,6% ja 50,3% patsiendil. Ravi peatati jäädavalt 6,3% patsiendil.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioone esines 8,6% imetelstaati saanud patsiendil. 3. või 4. astme infusiooniga seotud reaktsioone esines 3,4% patsiendil. Infusiooniga seotud reaktsioonide raskusaste oli tavaliselt kerge või keskmine. Kõige sagedasem infusiooniga seotud reaktsioon oli peavalu (3,4%) ja seljavalu (2,3%). Muud märkimisväärsed infusiooniga seotud reaktsioonid olid 3. astme hüpotensiooni (0,6%), hüpertensiooni (0,6%), hüpertensiivse kriisi (0,6%) ja mittekardiaalne valu rinnus (0,6%). Infusiooniga seotud reaktsioone esines tavaliselt infusiooni ajal või vahetult pärast selle lõppu (vt lõik 4.2 ja 4.4). Infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu vähendati annust või lükati tsüklit edasi 0,6% patsiendil või infusioon katkestati ajutiselt või jäädavalt 5,7% patsiendil. Ravi lõpetati jäädavalt 0,6% patsiendil.

Maksa ja sapiteede häired

ASAT, ALAT ja ALP sisalduse tõusu esines vastavalt 48,0%, 41,7% ja 41,1% imetelstaati saanud patsiendil. 3. või 4. astme juhte esines vastavalt 2,3%, 4,0% ja 0%, patsientidel. Aja mediaan esimese ≥ 3 . astme juhu tekkeni oli 30,4 (vahemik: 25,9, 63,1) nädalat suurenenud ASAT puhul ja 32,0 (vahemik: 1,0, 84,1) nädalat suurenenud ALAT puhul. ≥ 3 . astme juhu kestuse mediaan oli 1,2 (vahemik: 0,4, 2,4) nädalat tõusnud ASAT puhul ja 1,5 (vahemik: 0,7, 4,0) nädalat suurenenud ALAT puhul. Juhtude (ravi ajal ilmnunud kõrvaltoime mis tahes tasemel aste) tõttu lükati tsükli edasi 1,7% patsiendil tõusnud ASAT puhul ja 0,6% patsiendil tõusnud ALAT puhul. Ühtegi ravi lõpetamiseni viinud juhtumit ei esinenud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise või vale manustamise (näiteks intravenoosse süste või booluse) korral tuleb patsiente jälgida mis tahes kõrvaltoimete märkide või sümptomite suhtes ja nad peavad saama asjakohast sümptomaatilist ravi ja standardset toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX80

Toimemehhanism

Imetelstaat on oligonukleotiidi telomeraasi inhibitor, mis seob inimese telomeraasi (hTR) RNA komponendi mallipiirkonnaga, mis takistab telomeeri sidumist.

Teadaolevalt on telomeraasi aktiivsus ja inimese telomeraasi pöördtranskriptaasi (hTERT) RNA ekspressioon MDS-i ning pahaloolumulise tüvi- ja vereloome rakkude puhul märkimisväärselt suurenenud.

Ravi imetelstaadiga vähendab telomeeri pikkust, pärsib pahaloolumuliste tüvi- ja vereloome rakkude levimist ja põhjustab apoptootilist rakkude surma, mis vähendab pahaloolumulisi kloonide.

Farmakodünaamilised toimed

Immunogeensus

Ravi ajal soovitatud imetelstaadi annusega tuvastati ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADA) 17% osalejatest. ADA mõju farmakokineetikale, tõhususele või ohutusele ei tuvastatud, kuid andmed on veel piiratud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Imetelstaadi efektiivsust hinnati 3. faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus IMerge (MDS3001) 178 rahvusvahelise prognostilise skoori süsteemi (*International Prognostic Scoring System*, IPSS) alusel madala või keskmise-1 riskiga MDS-iga vereülekandest sõltuval patsiendil (kes vajasis ≥ 4 punaverelibled (RBC) ühikut enne juhuslikustamist 16-nädalase perioodi sees 8-nädalase perioodi jooksul). MDS-i diagnoos kaasamiseks

põhines WHO 2008. aasta klassifikatsioonil. Sobivatel patsientidel pidi puuduma ravivastus erütropoeesi stimuleerivatele ainetele (ESA) või see oli kadunud või nad ei olnud sobilikud selleks raviks; ja nende absoluutne neutrofiilide arv oli $1,5 \times 10^9/l$ või suurem ning trombotsüütide arv $75 \times 10^9/l$ või suurem. Patsiendid ei olnud sobilikud, kui neil oli deletsiooni 5q (del5q) tsütogeneetiline kõrvalekalle või nad said eelnevat ravi lenalidomiidi või hüpometüleerivate ainetega.

Osalejaid juhuslikustati suhtega 2 : 1 ja nad said 7,1 mg/kg imetelstaati intravenoosse infusioonina (n = 118) või platseebot (n = 60) 2 tunni jooksul iga 4 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või uuringust loobumiseni. Juhuslikustamist eristati varasema RBC ülekande koormuse ja IPSS-i riskirühma alusel. Patsiendid said enne annustamist eelravi antihistamiini ja kortikosteroidiga, et leevendada infusiooniga seotud reaktsioone. Annuse edasilükkamist või annuse vähendamist 3. või 4. astme toksilisuse korral, mida tähendati järgmise kavandatud annuse ajal, hinnati vastavalt määratud annuse muudatustele (vt lõik 4.2). Kõik patsiendid said toetavat ravi, mis hõlmas RBC ülekandeid.

Registreeritud 178 patsiendist 62% olid meessoost ja 80% valgenahalised. Vanuse mediaan oli 72 aastat (vahemik: 39 kuni 87 aastat), kus 20% (36/178) patsientidest olid < 65, 47% (84/178) ≥ 65 kuni < 75 aastat ja 33% (58/178) ≥ 75 aastat vanad. Kokku 118 patsienti said imetelstaati mediaanselt 7,8 kuud (vahemik: 0,03 kuni 32,5 kuud) ja 59 patsienti said platseebot mediaanselt 6,5 kuud (vahemik: 0,03 kuni 26,7 kuud). Järelkontrolli aja mediaan oli 19,5 kuud (vahemik: 1,4 kuni 36,2) imetelstaadi rühmas ja 17,5 kuud (vahemik: 0,7 kuni 34,3) platseebo rühmas. Tõhususe populatsiooni raviselised peamised haigustunnused on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. MDS-iga patsientide raviselised haigustunnused 3. faasi uuringus MDS3001

Haigustunnused	Imetelstaat (N = 118)	Platseebo (N = 60)
Aeg algsest diagnoosist		
Aastate mediaan	3,5	2,8
ECOG-skoor (0, 1, 2), n (%)		
0: asümptomaatiline	42 (35,6)	21 (35)
1: sümptomaatiline, täielikult ambulatoorne	70 (59,3)	39 (65)
2: sümptomaatiline, voodis alla 50% päevast	6 (5,1)	0
IPSS-i riski klassifikatsioon, n (%)		
Madal	80 (67,8)	39 (65)
Keskmine-1	38 (32,2)	21 (35)
Enne RBC ülekande koormust^a, n (%)		
4 kuni 6 ühikut	62 (52,5)	33 (55)
> 6 ühikut	56 (47,5)	27 (45)
WHO klassifikatsioon (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Puudub	1 (0,8)	0
Seerumi erütropoetiini algväärtus (EPO), n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Puudub	5 (4,2)	2 (3,3)
Enne ESA kasutamist, n (%)		
Jah	108 (91,5)	52 (86,7)
Ei	10 (8,5)	8 (13,3)

Lühendid: ECOG = Eastern cooperative oncology group; ESA = erütropoeesi stimuleeriv aine; IPSS = rahvusvaheline prognostiline hindamissüsteem; MDS = müelodüsplastilised sündroomid; RS+ = ringjas sideroblast positiivne; RS- = ringjas sideroblast negatiivne; WHO = Maaailma Tervishoiuorganisatsioon.

^a RBC eelne vereülekande koormus määratletakse maksimaalse RBC ühikute arvuna, mis kantakse üle enne juhuslikustamist 16-nädalase perioodi sees 8-nädalase perioodi jooksul.

^b RS+ hõlmab: ringjate sideroblastidega refraktaarset aneemiat (RARS) / multilineaarse düsplaasiaga refraktaarset tsütopeniat ja ≥ 15% ringjaid sideroblaste (RCMD-RS).

^c RS- hõlmab: muud.

Tõhusus määratleti patsientide proportsiooni põhjal, kes saavutasid 8 nädala ja 24 nädala punavereliblede ülekande sõltumatuse (*red blood cell transfusion independence*, RBC-TI). RBC-TI esitletakse kui RBC ülekannete puudumisena vastavalt mis tahes järjestikuse 8-nädalase (56-päevase) perioodi jooksul ja järjestikuse 24-nädalase (168-päevase) perioodi jooksul, sõltumata ravi katkestamisest või järgneva vähivastase ravi kasutamisest (ravipoliitika strateegia). Tõhususe tulemused on võetud kokku tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsuse tulemusnäitajad 3. faasi uuringus MDS3001

	Imetelstaad (N = 118)	Platseebo (N = 60)
≥ 8 nädala RBC TI määr esimese 24 nädala jooksul ^a		
≥ 8 nädala RBC TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95% CI vastuse määrale (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% erinevus (95% CI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-väärtus ^d	0,002	
≥ 24 nädala RBC TI määr esimese 48 nädala jooksul ^a		
≥ 24 nädala RBC TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95% CI vastuse määrale (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% erinevus (95% CI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-väärtus ^d	< 0,001	

CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); RBC = vere punalibled; TI = vereülekandest sõltumatus (*transfusion independence*).

^a TI sõltumata ravi katkestamisest või järgneva vähivastase ravi kasutamisest (ravipoliitika strateegia)

^b 95% CI ravivastuse määrale, mis põhineb täpsel Clopperi-Pearsoni usaldusvahemikul.

^c 95% CI Wilsoni Score'i meetodil põhinevale erinevusele.

^d *P*-väärtus põhineb Cochrani Manteli-Haenszeli analüüsil, mis on eristatud varasema RBC vereülekande koormuse (≤ 6 vs. > 6 ühikut RBC) ja IPSS riskirühma (madal vs. keskmine-1) alusel.

Mediaankestus ≥ 8 nädala RBC TI perioodil oli 51,6 nädalat ja hemoglobiini (Hb) tõusu mediaan kõige pikemal RBC TI perioodil oli 3,55 g/dl imetelstaadi uuringurühmas.

Imetelstaadiga ravi tõhusus RBC-TI ≥ 8 nädala perioodil oli järjepidev kõigis kliiniliselt olulistest haigustunnuste alarühmades, sealhulgas ilma ringjate sideroplastideta patsientide seas.

Lapsed

Euroopa ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rytelo'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta müelodüsplastiliste sündroomide, sealhulgas noorukite müelomonotsüüt leukeemia ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Imetelstaati manustatakse intravenoosse infusioonilahusena. Muude manustamisviisidega ei ole uuringuid läbi viidud.

2 tunni jooksul 7,1 mg/kg imetelstaadi intravenoosset infusiooni saanud MDS-iga uuringus osalejate geomeetriline keskmine (variatsioonikordaja [CV] %) maksimaalne kontsentratsioon (*C_{max}*) plasmas oli 89,5 mcg/ml (27,3%), kus kontsentratsioonide tippväärtusi täheldati infusiooni lõpus. *C_{max}* väärtuse põhjal imetelstaat ei akumuleeru MDS-iga patsientide ravitsüklite vahel iga nelja nädala vahelise annustamise järel.

Jaotumine

Imetelstaadi seonduvus inimese plasmavalkudega oli 94%.

Biotransformatsioon

Imetelstaat metaboliseerub kudedes tõenäoliselt nukleaside toimel väiksemateks osadeks.

Eritumine

MDS-iga patsientidel on imetelstaadi geomeetiline keskmine (CV%) näiline poolväärtusaeg plasmas on umbes 4,9 tundi (43,2%) pärast 7,1 mg/kg annuse saamist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Imetelstaadi plasma AUC_{0-24h} suureneb annusevahemikus 0,4 kuni 11,0 mg/kg rohkem kui annusega proportsionaalselt.

Eripopulatsioonid

Imetelstaadi farmakokineetika hindamise kohta eripopulatsioonides asjakohased andmed puuduvad.

Uuringus MDS3001 imetelstaati saanud MDS-iga uuringus osalejate seast oli maksafunktsiooni analüüsi (NCI-ODWG) põhjal 31 osalejal maksafunktsiooni analüüsides kerged kõrvalekalded (kogu bilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN või üldbilirubiin $> 1 \times$ kuni $1,5 \times$ ULN (1. tase) ja mis tahes ASAT), 17 osalejal keskmiselt normist erinevad maksafunktsiooni analüüsid (üldbilirubiin $> 1,5 \times$ kuni $3 \times$ ULN (2. tase) ja mis tahes ASAT) ja 2 osalejal tugevalt normist erinevad maksafunktsiooni analüüsid (kogu bilirubiin $> 3 \times$ ULN (3. tase) ja mis tahes ASAT).

Kreatiniini kliirensi (CrCL) põhjal oli 42 osalejal kerge neerukahjustus (CrCL 60 kuni < 90 ml/min), 39 osalejal keskmine neerukahjustus (CrCL 30 kuni < 60 ml/min) ja 1 osalejal raske neerukahjustus (CrCL 15 kuni < 30 ml/min).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

6 kuulistes hiirte ja 9 kuulistes ahvide uuringutes tuvastati annusega seotud maksa- ja neerumassi suurenemist. Mikroskoopiline analüüs näitas kergeid kuni mõõdukaid muutusi maksas (põletikulised rakukolded, Kupfferi rakkude tõus, pigmendi kogunemine, telangiektasias) ja muutusi neerus (mesangiaalne paksenemine, glomerulonefriit/skleroos, interstitsiaalne ladestumine, renaalne tubulaarne veritsus, valgusilindrid). Need muutused paranesid täiesti või raskusaste vähenes pärast 8 kuni 14 nädala pikkust ravivaba perioodi. Maksa- või neerufunktsiooni parameetrites ei olnud märkimisväärsed muutusi. Nendes uuringutes täheldatava kahjuliku toimeta tase (*no observed adverse effect level*, NOAEL) hiirtel ja kõrgeim mitte raske toksilise toimeta annus (*highest non-severely toxic dose*, HNSTD) ahvidel tuvastati kõrgeima manustatud annusena, mille puhul ekspositsioon oli vastavalt kuni 2,4- ja 28,1-korda suurem kui inimesel soovitatud kliinilise annuse juures.

Kartsinogeensus

Imetelstaadiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Imetelstaadiga ei esinenud genotoksilist potentsiaali *in vitro* ja *in vivo* uuringutes.

Fertiilsus

Pikaajalises korduvannuse toksilisuse uuringus reproduktiivorganitele avalduva mõju hindamisel tuvastati võimalik naiste fertiilsuse halvenemine. Emaka endomeetriumi atroofia tuvastati ahvidel, kellele manustati 14,1 mg/kg kord nädalas 9 kuu jooksul keskmise ekspositsiooni juures (AUC põhjal), mis on umbes 20,0 korda suurem inimese ekspositsioonist soovitatud kliinilise annuse juures. See toime oli pöörduv pärast 14-nädalast taastumisperioodi.

Pikaajalistes korduvannuse toksilisuse uuringutes ei täheldatud suuremaid ega histoloogilisi muutusi meeste reproduktiivkudedes, mis tahes annuse juures (kuni 18,8 mg/kg hiirtel ja 14,1 mg/kg ahvidel), kus keskmine ekspositsioon (AUC põhjal) on 2,4 korda (hiirtel) ja 28,1 korda (ahvidel) suurem inimese ekspositsioonist soovitatud kliinilise annuse juures.

Embrüo-loote areng

Embrüo-loote arengutoksilisuse uuringus manustati tiinetele hiirtele ja küülikutele organogeneesi perioodil imetelstaadi annuseid 4,7, 14,1 või 28,2 mg/kg. Imetelstaat ei olnud tetratogeenne ja hiirtel ei leitud ühtegi loote väärarengut. Sternumi lõhestumise suurenemist täheldati küülikutel 28,2 mg/kg juures, seda annust peeti emasloomale toksiliseks keskmise rasedusaegse kehakaalu vähenemise põhjal. Embrüole surmavaid toimeid täheldati 28,2 mg/kg juures mõlema liigi puhul, mida täheldati suurenenud implantaadijärgse kaotusena seoses varajase resorptsiooni suurenemisega, mille tõttu vähenes elujõuliste loodete ja pesakonna suuruse hulk looma kohta. Implantatsioonijärgse kao olulist suurenemist ei täheldatud ekspositsioonil (AUC põhjal), mis oli kuni 1,5 korda (hiirtel) või 13,0 korda (küülikutel) suurem inimese ekspositsioonist soovitatava kliinilise annuse juures. Nende toimete olulisus inimestel ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkarbonaat (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Valmistatud lahus

Lahustatud ravim

Kasutada kohe intravenoosse lahjendatud infusioonilahuse valmistamiseks.

Lahjendatud lahus

Kasutada 48 tunni jooksul, kui seda hoiustatakse külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C (hõlmab kogu aega alates lahustamisest kuni infusiooni lõpetamiseni).

Kasutada 18 tunni jooksul, kui seda hoiustatakse toatemperatuuril 20 °C...25 °C (hõlmab kogu aega alates lahustamisest kuni infusiooni lõpetamiseni).

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsust on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 18 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahustamine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast lahustamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rytelo 47 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber on läbipaistvas 8 ml I tüüpi klaasviaalis, millel on klorobutüülkummist punnkork ja alumiiniumist eemaldatav kate tumerohelise plastkorgiga.
Pakendi suurus: 1 viaal.

Rytelo 188 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber on läbipaistvas 10 ml I tüüpi klaasviaalis, millel on klorobutüülkummist punnkork ja alumiiniumist eemaldatav kate tumesinise plastkorgiga.
Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistamise, manustamise ja käsitlemise juhised

Rytelo on valge kuni valkjas või kergelt kollane ainult infusiooniks mõeldud lüofiliseeritud pulber ja see tuleb lahustada ning lahjendada enne manustamist.

Lahustamine

- Arvutage Rytelo annus (mg kokku) patsiendi kehakaalu (kg) põhjal:
kehakaal (X kg) × **annus** (7,1 mg/kg, välja arvatud juhul, kui on põhjendatud annuse vähendamine annuseni 5,6 mg/kg või 4,4 mg/kg).
- Määratlege vajaminev Rytelo viaalide arv. Täieliku annuse saavutamiseks võib vaja minna rohkem kui üht viaali. Üks Rytelo viaal sisaldab 47 mg või 188 mg.
- Võtke Rytelo viaalid külmkapist välja. Laske viaalidel 10 kuni 15 minutit (mitte üle 30 minuti) seista, et need enne lahustamist soojeneksid toatemperatuurini 20 °C...25 °C.
- Valmistage iga Rytelo viaal ette vastavalt allpool esitatud tugevusele ja juhistele.
 - *Rytelo viaalid, mis sisaldavad 47 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit*
Süstige 1,8 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust otse lüofiliseeritud pulbrisse, et saada manustatav maht 1,5 ml. Lahustatud ravimi lõplik kontsentratsioon on 31,4 mg/ml viaali kohta.
 - *Rytelo viaalid, mis sisaldavad 188 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit*
Süstige 6,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust otse lüofiliseeritud pulbrisse, et saada manustatav maht 6,0 ml. Lahustatud ravimi lõplik kontsentratsioon on 31,4 mg/ml viaali kohta.

Igal viaalil on ületäituvus, et arvestada vedelikukaotusega lahustamise ja valmis lahuse väljatõmbamise käigus, mille tulemusel saadakse eespool täpsustatud lõplik kontsentratsioon 31,4 mg/ml.

- Pöörake iga viaali õrnalt, et vältida vahu tekkimist, kuni pulber on täielikult lahustatud (mitte üle 15 minuti). Ärges loksutage.
- Kontrollige valmistatud lahust visuaalselt enne lahjendamist tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Igas viaalis olev lahus peab olema selge kuni kergelt hägune vedelik, mis on praktiliselt ilma nähtava saaste, osakeste ja/või kübemeteta. Ärges kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi.
- Kasutage valmistatud lahust kohe Rytelo lahjendatud lahuse infusioonikotis ettevalmistamiseks (vt lõik 6.3).

Lahjendamine

- Arvutage patsiendile vajaminev valmistatud lahuse maht patsiendi kehakaalu põhjal.

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{Kehakaal (kg)} \times \text{annus (7,1 mg/kg, välja arvatud juhul, kui on põhjendatud annuse vähendamine annuseni 5,6 mg/kg või 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (valmistatud lahuse kontsentratsioon)}}$$

- Lisage vajalik maht valmistatud lahust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse 500 ml infusioonikotti. Hävitage viaalidesse allesjäänud vajaliku annuse saavutamiseks mittevajalik üleliigne vedelik.
- Pöörake kotti õrnalt vähemalt 5 korda, et lahus oleks kindlasti ühtlaselt segunenud. Ärges raputage infusioonikotti enne manustamist.

Lahjendatud lahuse säilitamine

- Kasutage 48 tunni jooksul, kui seda hoiustatakse külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C (hõlmab kogu aega alates lahustamisest kuni infusiooni lõpetamiseni), vt lõik 6.3.
- Kasutage 18 tunni jooksul, kui seda hoiustatakse toatemperatuuril 20 °C...25 °C (hõlmab kogu aega alates lahustamisest kuni infusiooni lõpetamiseni), vt lõik 6.3.

Kasutusest kõrvaldamine

- Kasutusest kõrvaldamise eritingimused puuduvad. Kõik meditsiinitooted või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. märtsil 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

Rytelo 47 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
imetelstaati

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab naatriumimetelstaati, mis vastab 47 mg imetelstaadile. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 31,4 mg imetelstaati.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkarbonaat ja/või vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).
Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutuseks pärast valmistamist ja lahjendamist.
Ühekordseks kasutuseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1894/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rytelo 47 mg kontsentraadi pulber

imetelstaat

Intravenoosne kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks kasutamiseks pärast valmistamist ja lahustamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

47 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

Rytelo 188 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
imetelstaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab naatriumimetelstaati, mis vastab 188 mg imetelstaadile. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 31,4 mg imetelstaati.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkarbonaat ja/või vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).
Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutuseks pärast valmistamist ja lahjendamist.
Ühekordseks kasutuseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1894/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rytelo 188 mg kontsentraadi pulber
Imetelstaat
Intravenoosne kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks kasutamiseks pärast valmistamist ja lahustamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

188 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rytelo 47 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Rytelo 188 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber imetelstaad

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rytelo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rytelo kasutamist
3. Kuidas Rytelo't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rytelo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravin on Rytelo ja milleks seda kasutatakse

Rytelo on ravim, mis sisaldab toimeainena imetelstaati. Imetelstaad on ravimi tüüp, mida nimetatakse telomeraasi inhibiitoriks.

Rytelo't kasutatakse müelodüsplastilistest sündroomidest (teatud kasvaja tüüp) põhjustatud aneemiaga (punaste vereliblede madala arvuga) täiskasvanutel. Seda kasutatakse aneemia raviks patsientidel, kes vajavad punavereliblede ülekandeid ja kes ei reageeri hästi erütropoetiini (punavereliblede tootmist stimuleeriva hormooni) põhisele ravile ja kellele ei saa seda teha.

Müelodüsplastilise sündroomi puhul ei tooda luuüdi piisavalt terveid vererakke ning veres ja/või luuüdis on ebanormaalseid rakke, mis ei arene õigesti. See võib põhjustada aneemiat ja tekitada väsimust ning energiapuudust.

Rytelo töötab telomeraasiks nimetatava ning vähirakkudel kasvada ja poolduda aitava ensüümi (valgu) blokeerimise teel. See peatab luuüdis ebanormaalsete vähirakkude kasvu ja võimaldab luuüdil toota normaalseid vererakke, mis võib vähendada teie väsimust.

2. Mida on vaja teada enne Rytelo kasutamist

Rytelo't ei tohi kasutada

- kui olete imetelstaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rytelo **kasutamist** pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- olete rasestumisvõimeline naine – vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“ ja „Fertiilsus“;
- teil on hiljuti olnud reaktsioone, nagu kergem verevalumite teke, oodatust suurem verejooks, ninaverejooksud, veri uriinis või väljaheites või muud verejooksu märgid;
- teil on infektsiooni märgid, nagu palavik, külmavärinad, halb enesetunne või muu infektsiooni tundemärk.

Verejooksu, verevalumite või infektsiooni olukord võib halveneda, kui teie teatud tüüpi vererakkude arv hakkab vähenema pärast Rytelo kasutamist – vt lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

Teie vererakkude arvu kontrollimiseks ja spetsiifiliste kõrvaltoimete jälgimiseks teeb teie arsti või meditsiiniõde:

- vereanalüüse enne igat annust;
- täiendavaid vereanalüüse igal nädalal pärast teie kaht esimest annust ja
- võib anda teile ravimeid, mis aitavad võidelda infektsiooniga või toota rohkem vererakke, kui teie vererakkude arv on madal.

Kõrvaltoimeid, mida nimetatakse „**infusiooniga seotud reaktsioonideks**“, võib esineda Rytelo kasutamise ajal või vahetult pärast seda. Need reaktsioonid võivad olla kerged kuni rasked. Nende reaktsioonide vältimiseks antakse teile ravimeid vähemalt 30 minutit enne Rytelo saamist ja teid jälgitakse hoolikalt vähemalt tund aega pärast seda.

Öelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui teil esineb infusiooniga seotud reaktsiooni märke, sealhulgas: madal või väga kõrge vererõhk, äkiline õhupuudus, energiapuudus, halb enesetunne, peavalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ebatavaliselt tugev higistamine, sügelev või punetav nahk, turse, palavik, või valu mõnes kehaosas (nagu valu rindkeres, kõhus, liigestes, seljas või luudes) – vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

Rytelo't ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Seda seetõttu, et ei ole teada, kas see ravim on selles vanuserühmas kasutamiseks ohutu.

Muud ravimid ja Rytelo

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Enne Rytelo kasutamist on oluline öelda oma arstile, kui olete rase või imetate, kui te arvate, et võite olla rase või kavatsete rasestuda.

- **Rasedus**

Imetelstaati **ei ole soovitatav** kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit Rytelo'ga ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimast annust. Rasestumise vältimiseks parima rasestumisvastase vahendi leidmiseks pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Rytelo'ga ravi ajal **öelge kohe oma arstile**, kui jääte rasedaks või arvate, et olete rase. Enne ravi alustamist kontrollib teie arst või meditsiiniõde analüüsi abil, et te ei ole rase.

- **Imetamine**

Ei ole teada, kas imetelstaati imendub rinnapiima. Riski rinnapiimatoidul olevale imikule ei saa välistada. **Ärge imetage** Rytelo'ga ravi ajal – ja 1 nädal pärast viimast annust.

Viljakus

Rytelo võib vähendada naiste viljakust. See tähendab, et kui olete naine, võib teil olla raske rasestuda selle ravimiga ravi ajal ja pärast seda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rytelo'l võib olla kerge mõju teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või tööriistade või masinate käsitlemise võimele. Kuni sümptomite taandumiseni ärge juhtige autot, sõitke rattaga ega kasutage tööriistu või masinaid, kui tunnete end väsinuna või nõrgana või kui teil esineb sümptomeid, mis võivad mõjutada teie võimet neid asju teha – vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Rytelo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 35 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses (80 kg kaaluva patsiendi annus). See on võrdne ligikaudu 1,8%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Rytelo't kasutada

Rytelo't manustab teile arst või meditsiiniõde, kellel on verehaiguste ravimise kogemus.

Kuidas teile Rytelo't antakse

- Seda ravimit manustatakse teile infusioonina (tilgutiga) veeni.
- Rytelo't manustatakse tavaliselt 2 tunni jooksul.
- Seda ravimit manustatakse iga 4 nädala järel.

Kui palju Rytelo't teile manustatakse

Rytelo soovitatav annus on 7,1 mg iga kehakaalu kilogrammi kohta. Teie arst otsustab, kas annus on teie jaoks sobiv. Sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite, võib teie arst:

- katkestada ja alustada infusiooni aeglasemalt;
- lükata teie infusiooni edasi ja planeerida selle muule päevale;
- vähendada teie annust;
- või lõpetada Rytelo'ga ravi.

Teie arst otsustab, kui kaua saate ravi Rytelo'ga.

Enne Rytelo'ga ravi manustatavad ravimid

Vähemalt 30 minutit enne iga Rytelo annust annab teie arst või meditsiiniõde teile ravimeid, mis aitavad vähendada infusioonist tingitud kõrvaltoimeid (infusiooniga seotud reaktsioonid) – lisateabe saamiseks vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ja lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Vahelejäänud annus

Kui teil jääb Rytelo annus vahele või teie vastuvõtt hilineb, on väga oluline broneerida uus vastuvõtt niipea kui võimalik. Annustamisgraafik jätkub seejärel nagu on määratud – iga 4 nädala järel.

Kui kasutate Rytelo't rohkem kui ette nähtud

Kuna infusiooni manustavad teile koolitatud meditsiinitöötajad raviasutuses, ei ole üleannustamine tõenäoline. Kui see juhtub, kontrollib teie arst või meditsiiniõde teid kõrvaltoimete suhtes.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Öelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui märkate mis tahes järgmiste raskete kõrvaltoimete märke. **Võite vajada viivitamatut arstiabi.**

Väga sage: (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- Madal trombotsüütide sisaldus veres (trombotsütopeenia)
 - mis võib hõlmata järgmisi sümptomeid: kergemalt tekkivad verevalumid või oodatust suurem verejooks, verevalum või vere kogunemine (hematoom), pikaajaline verejooks sisselõigetest, ninaverejooks, veri soolestikus, uriinis või väljaheites või must väljaheide.
- Madal neutrofiilide sisaldus veres (neutropeenia)
 - mis võivad hõlmata järgmisi sümptomeid: palavik, köha, kurguvalu, külmavärinad, halb enesetunne või mis tahes muu infektsiooni sümptom.

Sage: (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- Infusiooniga seotud reaktsioonid (osad sündmused algavad infusiooni ajal või selle järel)
 - mis võivad, kuid ei pruugi olla rasked, ja võivad hõlmata vähemalt üht järgnevast: madal või väga kõrge vererõhk, äkiline õhupuudus, energiapuudus, halb enesetunne, peavalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ebatavaliselt tugev higistamine, sügelev või punetav nahk, turse, palavik või valu mõnes kehaosas (nagu valu rindkeres, kõhus, liigestes, seljas või luudes).
- Infektsioon vereringes (sepsis)

Muud kõrvaltoimed

Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage: (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- vähenenud valgete vereliblede sisaldus (leukopeenia) – esineb vereanalüüsides;
- nõrkus või üldine energia- või jõupuudus (asteenia);
- väsimus (kurnatus);
- peavalu;
- kuseteede infektsioon;
- maksaensüümide tõus – näha vereanalüüsides.

Sage: (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- liigesevalu;
- sügelev nahk või sügelus;
- minestamine;
- ebaregulaarne või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus (kodade virvendus või kodade laperdus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rytelo't säilitada

Rytelo't säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus. Säilitamise üksikasjad on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil.
- Avamata viaal: hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rytelo sisaldab

- Toimeaine on imetelstaati. Üks viaal sisaldab naatriumimetelstaati, mis vastab 47 mg või 188 mg imetelstaadile. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 31,4 mg/ml imetelstaati.
- Teised koostisosad on naatriumkarbonaat ja/või vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) – vt lõik 2, „Rytelo sisaldab naatriumi“.

Kuidas Rytelo välja näeb ja pakendi sisu

Rytelo on valge kuni valkjas või kergelt kollane pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks (kontsentradi pulber). Rytelo-t tarnitakse ühekordse annusega viaalis, mis sisaldab 47 mg või 188 mg imetelstaati.

Üks pakk sisaldab 1 viaali.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on trükitud viaali etiketile ja karbile lühendi „EXP“ järele.

Ettevalmistamise, manustamise ja käsitlemise juhised

Üheks annuseks vajaminevate viaalide arv sõltub patsiendi kehakaalust.

Rytelo on valge kuni valkjas või kergelt kollane ainult infusiooniks mõeldud lüofiliseeritud pulber ja see tuleb lahustada ning lahjendada enne manustamist.

Premedikatsioon ja infusioonireaktsioonide jälgimine

Premedikatsioon tuleb manustada enne igat Rytelo annust, et vältida või vähendada võimalike infusioonireaktsioonide teket. Patsientidele tuleb premedikatsioonina manustada difenhüdramiini (25...50 mg) ja hüdrokortisooni (100...200 mg) või samaväärset, vähemalt 30 minutit enne Rytelo manustamist.

Patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete tekke osas vähemalt tund aega pärast infusiooni lõpetamist. Sümptomite ravi kohta vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.2 ja 4.4.

Lahustamine

- Arvutage Rytelo annus (mg kokku) patsiendi kehakaalu (kg) põhjal:
kehakaal (X kg) × **annus** (7,1 mg/kg, välja arvatud juhul, kui on põhjendatud annuse vähendamine annuseni 5,6 mg/kg või 4,4 mg/kg).
- Määratlege vajaminev Rytelo viaalide arv. Täieliku annuse saavutamiseks võib vaja minna rohkem kui üht viaali. Üks Rytelo viaal sisaldab 47 mg või 188 mg.
- Võtke Rytelo viaalid külmkapist välja. Laske viaalidel 10 kuni 15 minutit (mitte üle 30 minuti) seista, et need enne lahustamist soojeneksid toatemperatuurini 20 °C...25 °C.
- Valmistage iga Rytelo viaal ette vastavalt allpool esitatud tugevusele ja juhistele.
 - *Rytelo viaalid, mis sisaldavad 47 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulbrit*
Süstige 1,8 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust otse lüofiliseeritud pulbrisse, et saada manustatav maht 1,5 ml. Lahustatud ravimi lõplik kontsentratsioon on 31,4 mg/ml viaali kohta.
 - *Rytelo viaalid, mis sisaldavad 188 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulbrit*
Süstige 6,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust otse lüofiliseeritud pulbrisse, et saada manustatav maht 6,0 ml. Lahustatud ravimi lõplik kontsentratsioon on 31,4 mg/ml viaali kohta.

Igal viaalil on ületäituvus, et arvestada vedelikukaotusega lahustamise ja valmis lahuse väljatõmbamise käigus, mille tulemusel saadakse eespool täpsustatud lõplik kontsentratsioon 31,4 mg/ml.

- Pöörake iga viaali õrnalt, et vältida vahu tekkimist, kuni pulber on täielikult lahustatud (mitte üle 15 minuti). Ärge loksutage.
- Kontrollige valmistatud lahust visuaalselt enne lahjendamist tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Igas viaalis olev lahus peab olema selge kuni kergelt hägune vedelik, mis on praktiliselt ilma nähtava saaste, osakeste ja/või kübemeteta. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi.
- Kasutage valmistatud lahust kohe Rytelo lahjendatud lahuse infusioonikotis ettevalmistamiseks (vt lõik 6.3).

Lahjendamine

- Arvutage patsiendile vajaminev valmistatud lahuse maht patsiendi kehakaalu põhjal.

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{Kehakaal (kg)} \times \text{annus (7,1 mg/kg, välja arvatud juhul, kui on põhjendatud annuse vähendamine annuseni 5,6 mg/kg või 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (valmistatud lahuse kontsentratsioon)}}$$

- Lisage vajalik maht valmistatud lahust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse 500 ml infusioonikotti. Hävitage viaalidesse alles jäänud vajaliku annuse saavutamiseks mittevajalik üleliigne vedelik.
- Pöörake kotti õrnalt vähemalt 5 korda, et lahus oleks kindlasti ühtlaselt segunenud. Ärge raputage infusioonikotti enne manustamist.

Lahjendatud lahuse säilitamine

- Kasutage 48 tunni jooksul, kui seda hoiustatakse külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C (hõlmab kogu aega alates lahustamisest kuni infusiooni lõpetamiseni), vt lõik 6.3.
- Kasutage 18 tunni jooksul, kui seda hoiustatakse toatemperatuuril 20 °C...25 °C (hõlmab kogu aega alates lahustamisest kuni infusiooni lõpetamiseni), vt lõik 6.3.
- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsust on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 18 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahustamine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Manustamisviis

- Manustage valmistatud ja lahjendatud lahus intravenoosse infusioonina kahe tunni jooksul (st 250 ml/t). Mitte manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena.
- Aeglasema infusioonikiiruse vajaduse korral, mis võib olla põhjustatud infusioonireaktsioonidest, vt allpool ja ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2, tabel 3.

Infusioonireaktsioonidest põhjustatud manustamiskiiruse muudatused

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Ilmnemine	Ravi kohandamine
Infusioonireaktsioonid (vt ravimi omaduste kokkuvõtte jaotisi 4.4 ja 4.8)	2. või 3. aste	Esimene ja teine	- Katkestage infusioon kuni kõrvaltoime lahenemise või selle tugevuse 1. astmele vähenemiseni^a - Alustage uuesti infusiooni 50% infusioonikiirusega sellest, mida kasutasite manustamisel enne kõrvaltoime teket (st 125 ml/t)

1 aste: kerge; 2. aste: mõõdukas; 3. aste: raske

Kasutusest kõrvaldamine

- Kasutusest kõrvaldamise eritingimused puuduvad. Kõik meditsiinitooted või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.