

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rytelo 47 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Rytelo 188 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rytelo 47 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää imetelstaattinatriumia määrän, joka vastaa 47 mg imetelstaattia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 31,4 mg imetelstaattia.

Rytelo 188 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää imetelstaattinatriumia määrän, joka vastaa 188 mg imetelstaattia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 31,4 mg imetelstaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen, luonnonvalkoinen tai hieman kellertävä kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rytelo on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana aikuispotilailla, joilla on transfusioreiippuvainen anemia johtuen erittäin pienen, pienen tai keskisuuren riskin myelodysplastisista oireyhtymistä (MDS) ilman erillistä 5q-deleetioon liittyvää (non-del 5q) sytogeneista poikkeamaa ja joilla on erytropoietiinihoidolla saatu riittämätön vaste tai joille kyseinen hoito ei sovellu (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Verisairauksiin ja niiden hoitoon perehtyneiden lääkäreiden ja terveydenhuollon ammattilaisten on annettava Rytelo ja tarkkailtava sen antamista.

Täydellinen verenkuvasta ja maksan toimintakokeet on suositeltavaa tutkia ennen jokaisen annoksen antamista. Lisäksi verenkuvasta on suositeltavaa tutkia kerran viikossa kahden ensimmäisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ennen ensimmäisen Rytelo-annoksen antamista (ks. kohta 4.6).

Annostus

Suosittelun Rytelo-annos on 7,1 mg/kg 4 viikon välein laskimoinfuusiona. Rytelo-hoito on keskeytettävä, ellei potilaan punasolutransfuusiotaakka vähene 24 viikon hoidon (6 annosta) jälkeen tai jos missä tahansa vaiheessa havaitaan sietämätöntä toksisuutta.

Esilääkitys mahdollisten infuusioon liittyvien reaktioiden varalta

Potilaille on annettava esilääkityksenä difenhydramiinia (25–50 mg) ja hydrokortisonia (100–200 mg) tai vastaavaa vähintään 30 minuuttia ennen Rytelo-annoksen antamista. Esilääkitys on annettava ennen jokaista Rytelo-annosta mahdollisten infuusioon liittyvien reaktioiden estämiseksi tai vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Annosmuutokset

Kaikille asteen 3 ja asteen 4 haittavaikutuksille suositellut annoksen pienennykset on esitetty taulukossa 1.

Asteen 3 ja asteen 4 haittavaikutusten hoito saattaa vaatia annoksen lykkäämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä, ks. taulukko 2, taulukko 3 ja taulukko 4. Rytelo-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilas ei siedä valmistetta pienimmällä annostasolla (4,4 mg/kg).

Taulukko 1: Kaikille asteen 3 ja asteen 4 haittavaikutuksille suositellut annoksen pienennykset

Annoksen pienennys	Nykyinen annos	Pienennetty annos
Ensimmäinen annoksen pienennys	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Toinen annoksen pienennys	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Asteen 3 ja asteen 4 hematologiset haittavaikutukset

Rytelo-valmisteen antamista on lykättävä, jos neutrofiilien absoluuttinen määrä on alle $1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrä on alle $50 \times 10^9/l$. Annosmuutokset taulukon 2 mukaisesti.

Taulukko 2: Annosmuutokset asteen 3 ja asteen 4 hematologisten haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus	Vaikeusaste^{a, b}	Esiintymiskerta	Hoidon muutokset
Trombosytopenia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).	Aste 3	Ensimmäinen	• Lykkää hoitoa, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 50 \times 10^9/l$ • Jatka samalla annostasolla
		Toinen ja kolmas	• Lykkää hoitoa, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 50 \times 10^9/l$ • Jatka yhtä tasoa pienemmällä annostasolla
	Aste 4	Ensimmäinen ja toinen	• Lykkää hoitoa, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 50 \times 10^9/l$ • Jatka yhtä tasoa pienemmällä annostasolla
Neutropenia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).	Aste 3	Ensimmäinen	• Lykkää hoitoa, kunnes neutrofiilien absoluuttinen määrä on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Jatka samalla annostasolla
		Toinen ja kolmas	• Lykkää hoitoa, kunnes neutrofiilien absoluuttinen määrä on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Jatka yhtä tasoa pienemmällä annostasolla
	Aste 4	Ensimmäinen ja toinen	• Lykkää hoitoa, kunnes neutrofiilien absoluuttinen määrä on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Jatka yhtä tasoa pienemmällä annostasolla

^a Vaikeusasteet perustuvat National Cancer Instituten (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteereihin (CTCAE), versio 4.03.

^b Aste 3: vaikea; aste 4: hengenvaarallinen

Muut kuin hematologiset haittavaikutukset

Annoksen antamisen muutokset infuusioon liittyvien reaktioiden vuoksi on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Annoksen antamisen muutokset infuusioon liittyvien reaktioiden vuoksi

Haittavaikutus	Vaikeusaste^{a, b}	Esiintymiskerta	Hoidon muutokset
Infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).	Aste 2 tai 3	Ensimmäinen ja toinen	• Keskeytä infuusio, kunnes haittavaikutukset häviävät tai lieventyvät asteeksi 1^b • Jatka infuusiota 50 %:lla haittavaikutuksia edeltäneestä nopeudesta (eli 125 ml/h)
		Kolmas	• Aste 2: lopeta infuusio. Voidaan aloittaa uudelleen seuraavan annoksen antamisajankohtana. • Aste 3: lopeta hoito kokonaan
	Aste 4	Ensimmäinen	• Lopeta infuusio • Anna tarvittavaa tukihoitoa ja keskeytä hoito

^a Vaikeusasteet perustuvat NCI:n CTCAE:hen, versio 4.03.

^b Aste 1: lievä, aste 2: kohtalainen, aste 3: vaikea, aste 4: hengenvaarallinen

Annoksen antamisen muutokset muiden haittavaikutusten vuoksi on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Annosmuutokset muiden kuin hematologisten haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus	Vaikeusaste^{a, b}	Esiintymiskerta	Hoidon muutokset
Muut haittavaikutukset, mukaan lukien maksan toimintakoearvojen nousu (ks. kohta 4.8).	Aste 3 tai 4	Ensimmäinen ja toinen	• Lykkää hoitoa, kunnes haittavaikutusten aste on 1^b tai sama kuin lähtötilanteessa • Jatka yhtä tasoa pienemmällä annostasolla

^a Vaikeusasteet perustuvat NCI:n CTCAE:hen, versio 4.03.

^b Aste 1: lievä, aste 3: vaikea, aste 4: hengenvaarallinen

Antamatta jääneet annokset

Jos suunniteltu annos jää antamatta, Rytelo-valmiste on annettava potilaalle mahdollisimman pian, ja annostusta on jatkettava ohjeiden mukaisesti 4 viikon välein.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ikä $\geq$ 65 vuotta).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] 30 – < 90 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL 15 – < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavista ei ole riittävästä dataa, minkä vuoksi annossuositusta ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan toimintakokeissa lieviä tai keskivaikeita poikkeamia (kokonaisbilirubiini $\leq$ viitearvojen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > ULN tai kokonaisbilirubiini > 1–1,5 x ULN (aste 1) ja ASAT mikä tahansa) tai (kokonaisbilirubiini > 1,5–3 x ULN (aste 2) ja ASAT mikä tahansa). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN (aste 3) ja ASAT mikä tahansa) sairastavista ei ole riittävästä dataa, minkä vuoksi annossuositusta ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Rytelo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 28 päivän – alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Rytelo-valmisteelle ei ole merkityksellistä käyttöä alle 28 päivän ikäisillä pediatrisilla potilailla.

Antotapa

Rytelo on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Rytelo on vain yhtä käyttökertaa varten.

Rytelo on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa aseptista tekniikkaa käyttäen ennen valmisteen antamista laskimoinfuusiona.

Laskimoinfuusio on annettava 2 tunnin kuluessa (eli 250 ml/h). Infuusionopeuden alentaminen voi olla tarpeen infuusioon liittyvien haittavaikutusten vuoksi, ks. taulukko 3 kohdassa 4.2. Ei saa antaa laskimoon push- tai bolusinjektiona.

Ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja laimentamisesta ennen antamista, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Trombosytopenia

Rytelo-hoidon aikana on raportoitu trombosytopeniaa, mukaan lukien uusi tai pahentunut asteen 3 tai asteen 4 trombosytopenia (ks. kohta 4.8). Täydellinen verenkuvaa on tarkistettava ennen jokaista Rytelo-annosta, minkä jälkeen se on testattava kerran viikossa kahden ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen ja aina, jos ilmaantuu asteen 3 tai asteen 4 trombosytopeniaa, tai se on kliinisesti aiheellista. Potilaita, joilla on asteen 3 tai asteen 4 trombosytopenia, on varotoimena tarkkailtava verenvuototapahtumien varalta. Verihiutaletransfuusioiden tarve on arvioitava kliinisen harkinnan perusteella. Potilaille on kerrottava, että mahdollisista mustelma- tai verenvuoto-oireista on ilmoitettava välittömästi. Seuraavaa annosta on lykättävä ja hoitoa on jatkettava suositusten mukaisesti samalla tai pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Neutropenia

Rytelo-hoidon aikana on raportoitu neutropeniaa, mukaan lukien uusi tai pahentunut asteen 3 tai asteen 4 neutropenia (ks. kohta 4.8), ja kuumeista neutropeniaa voi esiintyä. Täydellinen verenkuvaa on tarkistettava ennen jokaista Rytelo-annosta, minkä jälkeen se on testattava kerran viikossa kahden ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen ja aina, jos ilmaantuu asteen 3 tai asteen 4 neutropeniaa. Potilaita, joilla on asteen 3 tai asteen 4 neutropenia, on varotoimena tarkkailtava infektioiden, mukaan lukien sepsiksen, varalta. Granulosyyttikasvutekijöitä ja infektioiden estohoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan. Potilaille on kerrottava, että mahdollisista neutropenian oireista, kuten kuumeesta tai infektiosta, on ilmoitettava välittömästi. Seuraavaa annosta on lykättävä ja hoitoa on jatkettava suositusten mukaisesti samalla tai pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu Rytelo-hoidon aikana. Ne olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia (ks. kohta 4.8). Yleisimmät oireet olivat päänsärky ja selkäkipu. Muita huomionarvoisia haittavaikutuksia olivat asteen 3 hypotensio, hypertensio, hypertensiivinen kriisi ja muu kuin sydänperäinen rintakipu. Infuusioon liittyvät reaktiot ilmaantuvat yleensä infuusion aikana tai pian sen jälkeen.

Potilaille on annettava infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä pienentävä esilääkitys vähintään 30 minuuttia ennen Rytelo-valmisteen antamista (ks. kohta 4.2). Potilaita on tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään tunnin ajan infuusion päättymisestä.

Infuusioon liittyvien reaktioiden oireita on hoidettava tukihoidolla. Lisäksi on harkittava infuusion keskeyttämistä, infuusionopeuden pienentämistä tai hoidon lopettamista oireiden vakavuusasteen ja esiintymistiheyden mukaan suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Alkio- ja sikiötoksisuus

Eläinkokeiden perusteella Rytelo-valmisteen anto raskaana oleville naisille voi aiheuttaa haittaa alkion ja sikiölle. Kun imetelstaattia annettiin tiineenä oleville hiirille ja kaneille organogeneesin aikana, emon altistumisesta johtunutta alkio- ja sikiötoksisuutta (AUC) ilmaantui annoksella, joka

vastasi $\geq 3,4$ -kertaisesti ihmisen suositellulla kliinisellä annoksella tapahtuvaa altistumista (ks. kohta 5.3).

Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Rytelo-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 35 mg natriumia (80 kg painavan potilaan annos) per annos, joka vastaa 1,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Natriumia tulee myös käyttökuntoon saattamisen yhteydessä käytettävästä natriumia sisältävästä liuoksesta (ks. kohta 6.6). Tämä on otettava huomioon potilaan natriumin päivittäisessä saannissa kaikista lähteistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisellä (ks. kohta 5.2).

Imetelstaatti on *in vitro* -olosuhteissa BCRP:n, OAT1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n estäjä pitoisuuksilla, jotka vastaavat imetelstaatin antopäivänä saavutettavia pitoisuuksia. Samanaikaisesti annetun substraatin plasmapitoisuuden nousua aiheuttavan yhteisvaikutuksen riski pienenee imetelstaatin plasmapitoisuuksien nopean pienemisen myötä, eikä se todennäköisesti ole olennainen annosten antovälin seuraavina päivinä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen Rytelo-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Rytelo-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Imetelstaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että imetelstaatti voi aiheuttaa alkion tai sikiön menettämisen (ks. kohta 5.3). Imetelstaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö imetelstaatti ihmisillä äidinmaitoon.

Ei tiedetä, esiintyykö imetelstaattia ihmisillä äidinmaidossa, tai miten se vaikuttaa imetettävään vauvaan tai maidontuotantoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Koska Rytelo-valmiste saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia imetettävälle lapsille, naisia on neuvottava pidättäytymään imettämisestä Rytelo-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeiden perusteella imetelstaatti saattaa heikentää hedelmällisyyttä naisilla (ks. kohta 5.3). Imetelstaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rytelo-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Reaktiokyky voi näiden tehtävien aikana heikentyä hoidon jälkeisen heikkouden ja infuusioon liittyvien reaktioiden, kuten huonovointisuuden, rintakivun ja hypertensiivisen kriisin vuoksi (ks. kohta 4.8).

Potilaita on kehoitettava varovaisuuteen, kunnes kaikki ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn vaikuttavat oireet ovat loppuneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Rytelo-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset olivat trombosytopenia (94 %), leukopenia (93 %), neutropenia (92 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) suureneminen (48 %), alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) suureneminen (42 %), alkalinen fosfataasi (AFOS) suureneminen (41 %), heikkous (26 %) ja päänsärky (16 %).

Yleisimmin ilmoitetut vaikeat haittavaikutukset (aste ≥ 3) olivat neutropenia (69 %) ja trombosytopenia (63 %).

Yleisimmin ilmoitetut vakavat haittavaikutukset olivat sepsis (1,7 %), virtsatieinfektio (1,7 %), eteisvärinä (1,1 %), ruokatorven suonikohjujen verenvuoto (1,1 %), synkopee (1,1 %) ja trombosytopenia (1,1 %).

Hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 13 %:ssa tapauksista. Yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat trombosytopenia (6,3 %) ja neutropenia (6,3 %).

Annosta pienennettiin tai lykättiin haittavaikutusten vuoksi 65 %:ssa tapauksista. Yleisimmin annoksen pienentämiseen tai keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat neutropenia (51 %) ja trombosytopenia (45 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutuksien esiintyvyydet perustuvat yhteenvetotietoihin kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistuneilla 175 tutkittavalla oli matalan tai keskikorkean-1 riskin MDS, transfuusioriippuvainen anemia, ja joilla oli tapahtunut relapsi ESA-hoidon jälkeen, joilla ESA-hoito ei tehonnut tai joille se ei soveltunut, ja jotka saivat imetelstaattihoitoa suositellulla annoksella. Tutkittavien Rytelo-hoidon mediaanikesto oli 7,8 kuukautta.

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan elinluokittain. Yleisimmät haittavaikutukset ovat luettelossa ensimmäisinä. Esiintymistiheydet määriteltiin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5: Haittavaikutukset matalan tai keskip korkean-1 riskin MDS-potilailla, jotka saivat Rytelo-hoitoa vaiheen 2 ja 3 MDS3001-tutkimuksessa

Elinluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys (kaikki asteet)	Kaikki asteet (N = 175)	Aste ≥ 3 (N = 175)
Infektiot	Virtsatieinfektio ^a	Hyvin yleinen	12 %	2,3 %
	Sepsis ^b	Yleinen	4,0 %	4,0 %
Veri ja imukudos	Trombosytopenia ^c	Hyvin yleinen	94 %	63 %
	Neutropenia ^c	Hyvin yleinen	92 %	69 %
	Leukopenia ^c	Hyvin yleinen	93 %	56 %
Immuunijärjestelmä	Infuusioon liittyvät reaktiot ^d	Yleinen	8,6 %	3,4 %
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	16 %	1,7 %
	Synkopee ^e	Yleinen	4,6 %	1,7 %
Sydän	Eteisvärinä ^f	Yleinen	3,4 %	1,1 %
Verisuonisto	Hematooma	Yleinen	5,7 %	0,6 %
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Yleinen	5,1 %	0
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuskanavan verenvuoto ^g	Yleinen	6,3 %	1,7 %
Maksa ja sappi	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo ^c	Hyvin yleinen	48 %	2,3 %
	Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo ^c	Hyvin yleinen	42 %	4,0 %
	Suurentunut AFOS-arvo ^c	Hyvin yleinen	41 %	0
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen	5,1 %	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky	Yleinen	6,9 %	0
Munuaiset ja virtsatiet	Hematuria	Yleinen	4,6 %	1,1 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous ^h	Hyvin yleinen	26 %	0,6 %

^a Virtsatieinfektio sisältää virtsatieinfektion, Escherichia-virtsatieinfektion ja virtsarakkotulehduksen.

^b Sepsis sisältää sepsiksen, enterokokkisepsiksen, Escherichia-sepsiksen, neutropeenisen sepsiksen ja urosepsiksen.

^c Trombosytopenia (pientynyt trombosyyttimäärä), neutropenia (pientynyt neutrofiilimäärä), leukopenia (pientynyt valkosolunäärä), suurentunut ASAT-arvo, suurentunut AFOS-arvo ja suurentunut ALAT-arvo perustuvat laboratoriokokeisiin.

^d Infuusioon liittyvät reaktiot sisältävät vatsakivun, ylävatsakivun, nivelsärkyä, heikkouden, selkävun, luukivun, rintakivun, ripulin, epämukavuuden tunteen, hengenahdistuksen, eryteeman, punastumisen, päänsärkyä, runsaan hikoilun, hypertension, hypertensiivisen kriisin, hypotension, sairauden, huonovointisuuden, pahoinvoinnin, ei-sydänperäisen rintakivun, perifeerisen edeeman, kämmenten eryteeman, kutinan, pyreksian, selkärangan kivun, nokkosihottuman ja oksentelun. Mukana ovat vain tapahtumat, joiden katsottiin olevan infuusioon liittyviä reaktioita.

^e Synkopee sisältää tajunnanmenetyksen, pyörtymistä enteilevät oireet ja synkopen.

^f Eteisvärinä sisältää eteisvärinän ja etislepatuksen.

^g Ruoansulatuskanavan verenvuoto sisältää peräaukon verenvuodon, mahaverenvuodon, ruoansulatuskanavan verenvuodon, veriulosteen, peräpukamien verenvuodon, suoliverenvuodon, peräsuolen verenvuodon ja ruokatorven suonikohjujen verenvuodon.

^h Heikkous sisältää heikkouden ja väsymyksen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa esiintyi 94,3 %:lla imetelstaattia saaneista tutkittavista. Asteen 3 tai asteen 4 trombosytopenian esiintyvyys oli 62,9 %. Mediaaniaika $\geq$ asteen 3 tapahtumien alkamiseen oli 5 (vaihteluväli: 1,7, 89,7) viikkoa. Mediaanikesto $\geq$ asteen 3 trombosytopeniatapahtumilla oli 1,4 (vaihteluväli: 0,1, 15,0) viikkoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Trombosytopenia (hoidon aikana ilmaantuneet haittavaikutukset, kaikki asteet) johti annoksen pienentämiseen 24,6 %:lla ja syklin lykkäämiseen 44,6 %:lla tutkittavista. Hoito lopetettiin kokonaan 6,3 %:lla tutkittavista.

Neutropenia

Neutropeniaa esiintyi 92,0 %:lla imetelstaattia saaneista tutkittavista. Asteen 3 tai asteen 4 neutropenian esiintyvyys oli 69,1 %. Mediaaniaika $\geq$ asteen 3 tapahtumien alkamiseen oli 4,3 (vaihteluväli: 1,0, 118,6) viikkoa. Mediaanikesto $\geq$ asteen 3 neutropeniatapahtumilla oli 2,0 (vaihteluväli: 0,0, 16,7) viikkoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Neutropenia (hoidon aikana ilmaantuneet haittavaikutukset, kaikki asteet) johti annoksen pienentämiseen 36,6 %:lla ja syklin lykkäämiseen 50,3 %:lla tutkittavista. Hoito lopetettiin kokonaan 6,3 %:lla tutkittavista.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyneitä reaktioita esiintyi 8,6 %:lla imetelstaattia saaneista tutkittavista. Asteen 3 tai asteen 4 infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyys oli 3,4 %. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Yleisimmät infuusioon liittyneet reaktiot olivat päänsärky (3,4 %) ja selkäkipu (2,3 %). Muita huomionarvoisia infuusioon liittyviä reaktioita olivat asteen 3 tapahtumat: hypotensio (0,6 %), hypertensio (0,6 %), hypertensiivinen kriisi (0,6 %) ja muu kuin sydänperäinen rintakipu (0,6 %). Infuusioon liittyvät reaktiot ilmaantuvat yleensä infuusion aikana tai pian sen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Infuusioon liittyvät reaktiot johtivat annoksen pienentämiseen tai syklin lykkäämiseen 0,6 %:lla tutkittavista ja infuusion tilapäiseen keskeytykseen tai lopettamiseen 5,7 %:lla tutkittavista. Hoito lopetettiin kokonaan 0,6 %:lla tutkittavista.

Maksa ja sappi

Imetelstaattia saaneista tutkittavista 48,0 %:lla esiintyi suurentuneita ASAT-arvoja, 41,7 %:lla suurentuneita ALAT-arvoja ja 41,1 %:lla suurentuneita AFOS-arvoja. Asteen 3 tai asteen 4 neutropenian esiintyvyydet olivat vastaavasti 2,3 %, 4,0 % ja 0 %. Mediaaniaika $\geq$ asteen 3 tapahtumien alkamiseen oli 30,4 (vaihteluväli: 25,9, 63,1) viikkoa suurentuneiden ASAT-arvojen ja 32,0 (vaihteluväli: 1,0, 84,1) viikkoa suurentuneiden ALAT-arvojen osalta. Mediaanikesto $\geq$ asteen 3 tapahtumilla oli 1,2 (vaihteluväli: 0,4, 2,4) viikkoa suurentuneiden ASAT-arvojen ja 1,5 (vaihteluväli: 0,7, 4,0) viikkoa suurentuneiden ALAT-arvojen osalta. Tapahtumat (hoidon aikana ilmaantuneet haittavaikutukset, kaikki asteet) johtivat syklin lykkäämiseen 1,7 %:lla tutkittavista, joiden ASAT-arvot suurentuivat, ja 0,6 %:lla tutkittavista, joiden ALAT-arvot suurentuivat. Mikään näistä tapahtumista ei johtanut hoidon lopettamiseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos valmistetta annetaan liikaa tai väärin (esimerkiksi push- tai bolusinjektiona laskimoon), potilaita on seurattava tarkoin haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta, ja asianmukainen oireenmukainen hoito ja vakiotukihoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX80

Vaikutusmekanismi

Imetelstaatti on oligonukleotideihin kuuluva telomeraasin estäjä, joka sitoutuu ihmisen telomeraasin (hTR) RNA-komponentin mallialueelle ja estää telomeereja sitoutumasta.

Telomeraasiaktiivisuuden ja ihmisen telomeraasin käänteisen transkriptaasin (hTERT) ilmentymisen RNA:ssa tiedetään olevan merkittävästi suurentunut MDS:ssä ja pahanlaatuisissa kanta- ja esisoluisissa. Imetelstaattihoito pienentää telomeerien pituutta, estää pahanlaatuisten kanta- ja esisolujen proliferaatiota ja edistää apoptoottista solukuolemaa vähentäen siten pahanlaatuisia kloonveja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Immunogeenisuus

Kun imetelstaattia annettiin suositeltuna annoksena, lääkevasta-aineita (ADA) havaittiin 17 %:lla tutkittavista. Merkkejä ADA:n vaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei havaittu. Tietoja ovat kuitenkin yhä rajoitetusti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Imetelstaatin tehoa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa IMerge-monikeskustutkimuksessa (MDS3001), johon otettiin 178 aikuistutkittavaa, joiden MDS oli International Prognostic Scoring System (IPSS) -järjestelmän mukaisesti arvioituna matalan tai keskisuuren-1 riskin mukainen ja jotka olivat transfuusioriippuvaisia (olivat tarvinneet ≥ 4 punasoluyksikköä 8 viikon kuluessa satunnaistamista edeltäneiden 16 viikon aikana). Tutkimukseen ottamista varten MDS-diagnoosi perustui WHO:n vuoden 2008 luokitukseen. Soveltuvilla tutkittavilla ei ollut saavutettu vastetta erytropoiesiaa stimuloivilla aineilla (ESAt), vaste oli lakannut tai tutkittava ei soveltunut ESA-hoitoon, ja neutrofiilien absoluuttinen määrä oli $1,5 \times 10^9/l$ tai suurempi ja verihiutaleiden määrä $75 \times 10^9/l$ tai suurempi. Potilaat eivät soveltuneet tutkittaviksi, jos heillä oli 5q-deleetioon (del5q) liittyvä sytogeenninen poikkeama tai jos heitä oli edeltävästi hoidettu lenalidomidilla tai hypomeetyloivilla lääkeaineilla.

Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan laskimoinfuusiona imetelstaattia (n = 118) 7,1 mg/kg tai lumelääkettä (n = 60) 2 tunnin ajan 4 viikon välein. Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen, sietämättömään toksisuuteen tai tutkimuksesta vetäytymiseen saakka. Satunnaistaminen stratifioitiin edeltävän punaverisolutransfuusiotaakan ja IPSS-riskiryhmän mukaan. Potilaat saivat ennen valmisteen antamista antihistamiinia ja kortikosteroidia esilääkityksenä infuusioon liittyvien reaktioiden estämiseksi. Seuraavan annoksen suunniteltuna antamisajankohtana havaittuja asteen 3 tai asteen 4 toksisuuksista johtuvia annoksen lykkäyksiä tai pienentämiä arvioitiin määriteltyjen annoksen pienennysten perusteella (ks. kohta 4.2). Kaikki potilaat saivat tukihoitoa, joka sisälsi punasolutransfusioita.

Tutkimuksen 178 tutkittavasta 62 % oli miehiä ja 80 % valkoisia. Mediaani-ikä oli 72 vuotta (vaihteluväli 39–87 vuotta). Tutkittavista 20 % (36/178) oli iältään < 65 , 47 % (84/178) $\geq 65 - < 75$ ja 33 % (58/178) ≥ 75 vuotta. Yhteensä 118 tutkittavaa sai imetelstaattia ja hoidon mediaanikesto oli 7,8 kuukautta (vaihteluväli 0,03–32,5 kuukautta). Lumelääkettä sai 59 tutkittavaa, mediaanikesto 6,5 kuukautta (vaihteluväli 0,03–26,7 kuukautta). Seuranta-ajan mediaani oli 19,5 kuukautta (vaihteluväli 1,4–36,2) imetelstaattiryhmässä ja 17,5 kuukautta (vaihteluväli 0,7–34,3)

lumelääkeryhmässä. Tehopopulaation sairauden tärkeimmät ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa MDS-tutkittavilla vaiheen 3 MDS3001-tutkimuksessa

Sairauden ominaisuudet	Imetelstaatti (N = 118)	Lumelääke (N = 60)
Aika alkuperäisestä diagnoosista		
Mediaani, vuotta	3,5	2,8
ECOG-luokka (0, 1, 2), n (%)		
0: Oireeton	42 (35,6)	21 (35)
1: Oireinen, täysin liikkuva	70 (59,3)	39 (65)
2: Oireinen, vuoteessa alle 50 % päivästä	6 (5,1)	0
IPSS-riskiluokka, n (%)		
Matala	80 (67,8)	39 (65)
Keskikorkea-1	38 (32,2)	21 (35)
Edeltävä punasolutransfuusiotaakka^a, n (%)		
4–6 yksikköä	62 (52,5)	33 (55)
> 6 yksikköä	56 (47,5)	27 (45)
WHO-luokitus (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Puuttuu	1 (0,8)	0
Seerumin erytropoietiini (EPO) lähtötilanteessa, n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Puuttuu	5 (4,2)	2 (3,3)
Edeltävä ESA-käyttö, n (%)		
Kyllä	108 (91,5)	52 (86,7)
Ei	10 (8,5)	8 (13,3)

Lyhenteet: ECOG = Eastern cooperative oncology group; ESA = erytropoieesia stimuloiva aine;

IPSS = International Prognostic Scoring System; MDS = myelodysplastiset oireyhtymät;

RS⁺ = rengassideroblastipositiivinen; RS⁻ = rengassideroblastinegatiivinen; WHO = Maailman terveysjärjestö.

^a Edeltävä punasolutransfuusiotaakka: suurin punasoluyksiköiden määrä, joka on annettu verensiirtona 8 viikon kuluessa satunnaistamista edeltäneiden 16 viikon aikana.

^b RS⁺ sisältää: refraktaarinen anemia, jossa rengassideroblasteja (RARS) / refraktaarinen anemia, jossa monilinjainen dysplasia ja ≥ 15 % rengassideroblasteja (RCMD-RS).

^c RS⁻ sisältää: muut.

Teho määriteltiin niiden potilaiden osuutena, joilla saavutettiin 8 viikon ja 24 viikon riippumattomuus punaverisolutransfuusioista (RBC-TI). RBC-TI:llä tarkoitettiin punaverisolutransfuusioiden puuttumattomuutena minkä tahansa 8 peräkkäisen viikon (56 päivän) jaksona ja minkä tahansa 24 peräkkäisen viikon (168 päivän) jaksona hoidon keskeytyksestä tai hoidon keskeytyksestä tai myöhemmästä syöpähoidosta riippumatta (hoitokäytäntöstrategia). Yhteenvedo tehutuloksista on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: Tehotulokset vaiheen 3 MDS3001-tutkimuksessa

	Imetelstaatti (N = 118)	Lumelääke (N = 60)
Osuus, ≥ 8 viikon RBC-TI 24 ensimmäisen viikon aikana ^a		
≥ 8 viikon RBC-TI, n (%) vasteosuuden (%) 95 %:n LV ^b	36 (30,5) (22,4, 39,7)	6 (10,0) (3,8, 20,5)
%-ero (95 %:n LV) ^c	20,5 (6,8, 31,5)	
p-arvo ^d	0,002	
Osuus, ≥ 24 viikon RBC-TI 48 ensimmäisen viikon aikana ^a		
≥ 24 viikon RBC-TI, n (%) vasteosuuden (%) 95 %:n LV ^b	30 (25,4) (17,9, 34,3)	2 (3,3) (0,4, 11,5)
%-ero (95 %:n LV) ^c	22,1 (10,3, 31,5)	
p-arvo ^d	< 0,001	

LV = luottamusväli; RBC = punasolu; TI = transfusioriippumaton.

^a TI hoidon keskeytyksestä tai myöhemmästä syöpähoidosta riippumatta (hoitokäytäntöstrategia).

^b Vasteosuuden 95 %:n LV perustuu eksaktiin Clopper-Pearson -menetelmän mukaiseen luottamusväliin.

^c Eron 95 %:n LV perustuu Wilsonin menetelmään.

^d P-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin stratifioituna edeltävän punasolutransfusiotakaan (≤ 6 vs. > 6 yksikköä punasoluja) ja IPSS-riskiryhmän (matala vs. keskikorkea-1) mukaan.

≥ 8 viikon RBC-TI:n mediaanikesto oli 51,6 viikkoa ja pisimmän RCB-TI-jakson aikana saavutettu hemoglobiiniarvon (Hb) suurenemisen mediaani oli 3,55 g/dl tutkittavilla, joilla saatiin vaste imetelstaatille.

Imetelstaattihoidon teho ≥ 8 viikon RBC-TI:n aikana oli yhtenäinen kaikissa kliinisesti olennaisissa sairauden ominaisuuksien alaryhmissä, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut rengassideroblasteja.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rytelo-valmisteen käytöstä myelodysplastisten oireyhtymien hoidossa, juveniili myelomonosyytileukemia mukaan lukien, yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Imetelstaatti annetaan laskimoinfuusiona. Muita antotapoja koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

MDS:ää sairastavilla tutkittavilla, jotka saivat imetelstaattia laskimoinfuusiona 7,1 mg/kg 2 tunnin aikana, plasmasta mitatun maksimipitoisuuden (C_{max}) geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin [CV] %) oli 89,5 mcg/ml (27,3 %). Suurimmat pitoisuudet havaittiin infuusion päättyessä. C_{max}-arvon perusteella imetelstaatti ei kerry hoitosyklien välillä, kun MDS:ää sairastaville potilaille annetaan valmistetta neljän viikon välein.

Jakautuminen

Imetelstaatti sitoutui ihmisellä plasman proteiineihin 94-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Imetelstaatti metaboloituu kudoksissa todennäköisesti nukleasien vaikutuksesta pienemmiksi osasiksi.

Eliminaatio

Imetelstaatin puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (CV %) plasmassa oli MDS-potilailla noin 4,9 tuntia (43,2 %), kun valmistetta annettiin 7,1 mg/kg.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Imetelstaatti AUC_{0-24h}-arvo plasmassa suurenee enemmän kuin annosta vastaavasti annosalueella 0,4–11,0 mg/kg.

Erityisryhmät

Olenaisia tietoja ei ole saatavana imetelstaatin farmakokinetiikan arvioimiseksi erityisryhmissä.

Niistä MDS:ää sairastavista tutkittavista, jotka saivat imetelstaattia MDS3001-tutkimuksessa, maksan toimintakokeen (NCI-ODWG) perusteella 31 tutkittavalla oli lievästi poikkeavat maksa-arvot (kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $> 1-1,5 \times$ ULN (aste 1) ja mikä tahansa ASAT), 17 tutkittavalla kohtalaisen poikkeavat maksa-arvot (kokonaisbilirubiini $> 1,5-3 \times$ ULN (aste 2) ja mikä tahansa ASAT) ja 2 tutkittavalla oli vakavasti poikkeavat maksa-arvot (kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ ULN (aste 3) ja mikä tahansa ASAT).

Kreatiniinipuhdistuman (CrCL) perusteella 42 tutkittavalla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCL 60 – < 90 ml/min), 39 tutkittavalla keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL 30 – < 60 ml/min) ja 1 tutkittavalla vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL 15 – < 30 ml/min).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Hiirillä tehdyissä 6 kuukautta kestäneissä ja 9 kuukauden apinatutkimuksissa havaittiin annosriippuvaista maksan ja munuaisten painon suurenemista. Mikroskooppianalyysissa todettiin lieviä tai kohtalaisia muutoksia maksassa (tulehduksellisia solupesäkkeitä, Kuppferin solujen lisääntymistä, pigmenttikertymiä, telangiektasiaa) ja munuaisissa (mesangiumin paksuuntumista, munuaisherästulehdusta/-skleroosia, interstitiaalisia kertymiä, munuaistiehyiden verenvuotoa, proteiinilieriöitä). Nämä muutokset palautuivat täysin tai niiden vaikeusaste pieneni 8–14 viikon hoitotauon aikana. Maksan tai munuaisten toimintaparametreissa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia. Näissä tutkimuksissa suurin annos, jolla ei saada merkitsevää vastetta (NOAEL) hiirillä ja suurin annos, jolla ei esiintynyt vakavaa toksisuutta (HNSTD) apinoilla olivat samat kuin suurimmat annetut annokset, joilla annos oli enintään 2,4 ja vastaavasti enintään 28,1 kertaa suositeltua kliinistä annosta vastaava altistuminen ihmisillä.

Karsinogeenisuus

Imetelstaatilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus

Imetelstaatilla ei todettu genotoksisuuspotentiaalia *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Hedelmällisyys

Kroonista toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa tehtyjen lisääntymiselinten arviointien perusteella valmiste saattaa heikentää hedelmällisyyttä naisilla. Kohdun endometriumien atrofiaa havaittiin apinoilla, joille annettiin 14,1 mg/kg kerran viikossa 9 kuukauden ajan, keskimääräisellä altistumistasolla (AUC-arvon perusteella), joka vastasi noin 20,0-kertaisesti suositellulla kliinisellä annoksella ihmiselle tulevaa altistumista. Vaikutus palautui 14 viikon palautumisjakson aikana.

Urosten lisääntymiskudoksissa ei havaittu merkittäviä tai histologisia muutoksia millään testatulla annoksella kroonista toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (enintään 18,8 mg/kg hiirillä ja 14,1 mg/kg apinoilla), kun keskimääräinen altistuminen (AUC-arvon perusteella) vastasi 2,4-kertaisesti (hiiret) ja 28,1-kertaisesti (apinat) suositellulla kliinisellä annoksella ihmiselle tulevaa altistumista.

Alkion- ja sikiönkehitys

Alkion- ja sikiönkehityksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa tiineenä oleville hiirille ja kaneille annettiin organogeneesin aikana imetelstaattia 4,7, 14,1 tai 28,2 mg/kg. Imetelstaatti ei ollut teratogeenista eikä hiirillä todettu sikiön epämuodostumia. Kaneilla havaittiin rintalastan nikamien yhteensulautumien lisääntymistä annoksella 28,2 mg/kg, joka arvioidaan emälle toksiseksi raskaudenaikaisen keskimääräisen painon pienenemisen vuoksi. Molemmilla lajeilla alkioiden kuolemaan johtavia vaikutuksia havaittiin annoksella 28,2 mg/kg: kiinnittymisen jälkeisen menetyksen lisääntymistä varhaisen resorption vuoksi, mikä johti elinkelpoisten sikiöiden määrän vähenemiseen ja eläinkohtaisen pentuekoon pienenemiseen. Merkittäviä kiinnittymisen jälkeisiä menetyksiä ei havaittu altistumisilla (AUC-arvojen perusteella), jotka vastasivat 1,5-kertaisesti (hiiret) tai 13,0-kertaisesti (kanit) suositellulla kliinisellä annoksella ihmiselle tulevaa altistumista. Näiden vaikutusten merkitystä ihmisten kannalta ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti (pH:n säätelyyn)
Kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Valmis liuos

Käyttökuntoon saatettu liuos

Käytä välittömästi laskimoinfuusioon käytettävän laimennetun liuoksen valmistamiseen.

Laimennettu liuos

Käytettävä 48 tunnin kuluessa, jos säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) (sisältää kokonaisajan käyttökuntoon saattamisesta infuusion päättämiseen saakka).

Käytettävä 18 tunnin kuluessa, jos säilytetään huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) (sisältää kokonaisajan käyttökuntoon saattamisesta infuusion päättämiseen saakka).

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 48 tunnin ajalle säilytettäessä 2 °C–8 °C:ssa tai 18 tunnin ajalle säilytettäessä 20 °C–25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, käyttäjä on vastuussa säilytysajoista ja säilytysolosuhteista

ennen käyttöä, eikä valmistetta saa säilyttää yli 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Rytelo 47 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos on kirkkaassa tyypin 1 lasipullossa, jonka tilavuus on 8 ml. Siinä on klooributyylikumikorkki ja alumiininen irti napsautettava tiiviste sekä tummanvihreä muovikorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Rytelo 188 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten on kirkkaassa tyypin 1 lasipullossa, jonka tilavuus on 10 ml. Siinä on klooributyylikumikorkki ja alumiininen irti napsautettava tiiviste sekä sininen muovikorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Valmistelu, antotapa ja käsittely

Rytelo toimitetaan valkoisena, luonnonvalkoisena tai hieman kellertävänä kylmäkuivattuna jauheena, joka on tarkoitettu vain laskimoinfuusioon ja joka on saatettava käyttökuntoon sekä laimennettava ennen antamista.

Käyttökuntoon saattaminen

- Laske Rytelo-annos (mg yhteensä) potilaan painon (kg) perusteella:
paino (X kg) × **annos** (7,1 mg/kg, paitsi jos annoksen pienentäminen 5,6 mg:aan/kg tai 4,4 mg:aan/kg on perusteltua).
- Määritä, kuinka monta Rytelo-injektiopulloa tarvitaan. Koko annoksen saamiseen voidaan tarvita useita injektiopulloja. Yhdessä Rytelo-injektiopullossa on 47 mg tai 188 mg.
- Ota Rytelo-injektiopullot jääkaapista. Anna injektiopullojen lämmetä 10–15 minuutin ajan (ei yli 30 minuuttia), jotta ne ovat huoneenlämpöisiä (20 °C–25 °C) ennen käyttökuntoon saattamista.
- Saata kukin Rytelo-injektiopullo käyttökuntoon vahvuuden ja seuraavien ohjeiden mukaisesti:
 - *Rytelo-injektiopullot, joissa on 47 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten*
Injektoi 1,8 ml natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää injektio-liuosta suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen, jolloin käytettäväksi tilavuudeksi tulee 1,5 ml.
Käyttökuntoon saatetun liuoksen lopullinen konsentraatio on 31,4 mg/ml.
 - *Rytelo-injektiopullot, joissa on 188 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten*
Injektoi 6,3 ml natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää injektio-liuosta suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen, jolloin käytettäväksi tilavuudeksi tulee 6,0 ml.
Käyttökuntoon saatetun liuoksen lopullinen konsentraatio on 31,4 mg/ml.

Jokaisessa injektiopullossa on ylimääräistä valmistetta, joka korvaa nestehävikin valmistelun ja käyttökuntoon saatetun liuoksen ottamisen aikana, jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan edellä mainittu 31,4 mg/ml.

- Pyörittele jokaista injektiopulloa varovasti vaahtoamisen välttämiseksi, kunnes jauhe on saatettu täysin käyttökuntoon (enintään 15 minuuttia). Älä ravista.
- Tarkista silmämääräisesti, ettei käyttökuntoon saatetussa liuoksessa ole hiukkasia ja värimuutoksia. Jokaisen pullon käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman sameaa liuosta, jossa ei ole näkyviä epäpuhtauksia, partikkeleita ja/tai hiukkasia. Älä käytä, jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia.
- Käytä käyttökuntoon saatettu liuos välittömästi laimennetun Rytelo-liuoksen valmistamiseen infuusiopussiin (ks. kohta 6.3).

Laimentaminen

- Laske potilaalle tarvittava käyttökuntoon saatetun liuoksen määrä potilaan painon perusteella.

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{paino (kg)} \times \text{annos (7,1 mg/kg, paitsi jos annoksen pienentäminen 5,6 mg:aan/kg tai 4,4 mg:aan/kg on perusteltua)}}{31,4 \text{ mg/ml (käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus)}}$$

- Lisää 500 ml:n infuusiopussiin, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää liuosta, tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta. Hävitä mahdollinen injektiopulloihin jäänyt neste, jota ei tarvita haluttuun annokseen.
- Käännä infuusiopussia varovasti ylösalaisin vähintään 5 kertaa varmistaaksesi, että käyttökuntoon saatettu liuos on sekoittunut hyvin. Infuusiopussia ei saa ravistaa ennen antamista.

Laimennetun liuoksen säilytys

- Käytettävä 48 tunnin kuluessa, jos säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) (sisältää kokonaisajan käyttökuntoon saattamisesta infuusion päättämiseen saakka), ks. kohta 6.3.
- Käytettävä 18 tunnin kuluessa, jos säilytetään huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) (sisältää kokonaisajan käyttökuntoon saattamisesta infuusion päättämiseen saakka), ks. kohta 6.3.

Hävittäminen

- Ei erityisvaatimuksia hävittämiselle. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07. maaliskuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rytelo 47 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
imetelstaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää imetelstaattinatriumia määrän, joka vastaa 47 mg imetelstaattia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 31,4 mg imetelstaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkarbonaatti ja/tai kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn).
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1894/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rytelo 47 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
imetelstaatti
Laskimoon

2. ANTOTAPA

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

47 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rytelo 188 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
imetelstaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää imetelstaattinatriumia määrän, joka vastaa 188 mg imetelstaattia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 31,4 mg imetelstaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkarbonaatti ja/tai kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn).
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1894/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rytelo 188 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
imetelstaatti
Laskimoon

2. ANTOTAPA

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

188 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rytelo 47 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Rytelo 188 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
imetelstaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin tätä lääkettä annetaan sinulle, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rytelo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rytelo-valmistetta
3. Miten Rytelo-valmistetta annetaan sinulle
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rytelo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rytelo on ja mihin sitä käytetään

Rytelo on lääkevalmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena imetelstaattia. Imetelstaatti on telomeraasin estäjä.

Rytelo-valmistetta käytetään aikuisilla, joilla on myelodysplastisista oireyhtymistä (MDS), eräästä syöpätyypistä, johtuva anemia (veren punasolujen tavallista pienempi määrä). Sitä käytetään anemian hoitoon potilailla, jotka tarvitsevat punasolusiirtoja ja jotka eivät vastaa hyvin erytropoietiiniin pohjaiseen hoitoon tai eivät voi käyttää sitä (erytropoietiini on hormoni, joka stimuloi punasolujen tuotantoa).

MDS:ssä luuydin ei tuota riittävästi terveitä soluja, ja veressä ja/tai luuytimessä on poikkeavia soluja, jotka eivät kehity kunnolla. Seurauksena voi olla anemia, ja saatat olla väsynyt tai kokea energian puutetta.

Rytelon vaikutus perustuu siihen, että se estää telomeraasi-nimistä entsyymiä (proteiinia), joka auttaa syöpäsoluja kasvamaan ja jakautumaan. Tämän seurauksena luuytimen poikkeavien syöpäsolujen kasvu pysähtyy ja luuydin pystyy valmistamaan normaaleja verisoluja, jolloin väsymyksesi saattaa vähentyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rytelo-valmistetta

Älä ota Rytelo-valmistetta

- jos olet allerginen imetelstaatile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa **ennen kuin sinulle annetaan** Rytelo-valmistetta, jos:

- olet nainen, joka voi tulla raskaaksi – ks. ”Raskaus ja imetys” ja ”Hedelmällisyys” kohdassa 2
- olet saanut hiljattain esimerkiksi seuraavia reaktioita: mustelmia tavanomaista helpommin, verenvuotoa tavallista enemmän, nenäverenvuotoa, verta virtsassa tai ulosteessa tai muita verenvuodon merkkejä
- sinulla on infektion merkkejä, kuten kuumetta, vilunväristyksiä, huonovointisuutta tai muita infektion merkkejä.

Verenvuoto, mustelmien syntyminen tai infektio voi pahentua, jos tiettyntyyppisten verisolujesi määrä alkaa pienentyä Rytelo-valmisteen saamisen jälkeen – ks. ”Vakavat haittavaikutukset” kohdassa 4.

Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa verisolujesi määriä ja tarkkailee sinua tiettyjen haittavaikutusten varalta seuraavilla tavoilla:

- verikokeet ennen jokaista annosta
- lisäverikokeet kerran viikossa kahden ensimmäisen annoksen jälkeen ja
- saatat saada lääkkeitä, jotka auttavat torjumaan infektiota tai lisätä veresi verisolujen määriä, jos verisolujen määrät ovat pieniä.

Rytelo-valmisteen antamisen aikana tai pian sen jälkeen saattaa ilmaantua **infuusioon liittyviä haittavaikutuksia**. Näiden reaktioiden voimakkuus vaihtelee lievästä vaikeaan. Sinulle annetaan näiden reaktioiden estämiseksi lääkkeitä vähintään 30 minuuttia ennen Rytelo-valmisteen antamista ja sinua tarkkaillaan huolellisesti vähintään tunnin ajan valmisteen antamisen jälkeen.

Kerro lääkärille tai hoitajalle välittömästi, jos huomaat infuusioon liittyviä reaktioita, joita ovat esimerkiksi matala tai erittäin korkea verenpaine, äkillinen hengenahdistus, voimattomuus, huonovointisuus, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, epätavallisen runsas hikoilu, ihon kutina tai punoitus, turvotus, kuume tai kipu jossakin kehosi osassa (kuten rinnassa, vatsassa, nivelissä, selässä tai luissa) – ks. myös kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Lapset tai nuoret

Rytelo-valmistetta ei pidä käyttää lapsilla ja alle 18-vuotiailla. Tämä johtuu siitä, että lääkkeen käytön turvallisuutta ei tunneta tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Rytelo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, on tärkeää, että kerrot siitä lääkärille ennen Rytelo-valmisteen käyttöä.

- **Raskaus**
Imetelstaatoin käyttöä **ei suositella** raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä Rytelo-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele sopivimmasta ehkäisymenetelmästä lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. **Kerro lääkärille heti**, jos tulet raskaaksi tai arvelet olevasi raskaana Rytelo-hoidon aikana. Lääkäri tai sairaanhoitaja tekee sinulle silloin raskaustestin ennen hoidon aloittamista.

- **Imetys**

Ei tiedetä, erittykö imetelstaatti ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. **Älä imetä** Rytelo-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Rytelo saattaa heikentää hedelmällisyyttä naisilla. Tämä tarkoittaa, että jos olet nainen, sinun voi olla vaikea tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana tai sen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rytelo-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn, pyöräilykykyyn ja työkalujen tai koneiden käyttökyykyyn. Älä aja, pyöräile tai käytä työkaluja tai koneita, jos koet olevasi väsynyt tai heikko tai jos sinulla on oireita, jotka saattaisivat vaikuttaa kykyysi tehdä näitä asioita, kunnes oireet ovat hävinneet – katso kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Rytelo sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 35 mg natriumia (keittosuolan pääainesosa) annosta kohden (80 kg painavan potilaan annos). Tämä vastaa 1,8 % suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Rytelo-valmistetta annetaan sinulle

Verisairauksien hoitoon perehtynyt lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Rytelo-valmisteen sinulle sairaalassa.

Miten Rytelo-valmiste annetaan sinulle

- Lääke annetaan infuusiona (tippana) laskimoon.
- Rytelo-valmiste annetaan yleensä 2 tunnin aikana.
- Tämä lääke annetaan 4 viikon välein.

Kuinka paljon Rytelo-valmistetta sinulle annetaan

Suosittelun annos on 7,1 mg Rytelo-valmistetta painokiloa kohti. Lääkäri päättää, onko tämä annos oikea sinulle. Lääkäri voi, sen mukaan miten reagoit lääkkeeseen,

- keskeyttää infuusion ja aloittaa sen uudelleen hitaammin
- lykätä infuusiota ja siirtää sen toiselle päivälle
- pienentää annosta
- tai lopettaa Rytelo-hoitosi.

Lääkäri päättää, kuinka kauan saat Rytelo-hoitoa.

Ennen Rytelo-hoitoa annettavat lääkkeet

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle vähintään 30 minuuttia ennen jokaista Rytelo-annosta lääkkeitä, jotka auttavat vähentämään infuusiosta johtuvia haittavaikutuksia (infuusioon liittyvät haittavaikutukset) – katso lisätiedot kohdasta 2 ”Varoitukset ja varotoimet” ja kohdasta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Jos annos jää antamatta

Jos Rytelo-annoksen antamista varten sovittu aika unohtuu tai siirrät sitä myöhemmäksi, on erittäin tärkeää, että sovit uuden ajan mahdollisimman pian. Antoaikataulu jatkuu sen jälkeen ohjeiden mukaisesti 4 viikon välein.

Jos sinulle annetaan enemmän Rytelo-valmistetta kuin pitäisi

Koska koulutettu terveydenhuollon ammattilainen antaa infuusion sinulle terveydenhuollon laitoksessa, yliannostus ei ole todennäköinen. Jos niin kuitenkin käy, lääkäri tai sairaanhoitaja tarkistaa, ilmaantuuko sinulle haittavaikutuksia.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista. **Saatat tarvita kiireellistä hoitoa.**

Hyvin yleiset (voivat esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Veren verihiutale määrän pieneneminen (trombosytopenia)
 - johon voi liittyä seuraavia oireita: tavanomaista helpompi mustelmien muodostuminen tai odotettua runsaampi verenvuoto, mustelma tai verikertymä (hematooma), haavojen paranemisen hidastuminen, nenäverenvuoto, suoliverenvuoto, veri ulosteessa tai musta uloste.
- Veren neutrofiilimäärän pieneneminen (neutropenia)
 - johon voi liittyä seuraavia oireita: kuume, yskä, kurkkukipu, vilunväristykset, huonovointisuus tai muu infektion merkki.

Yleiset (voivat esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä)

- Infuusioon liittyvät reaktiot (jotkin tapahtumat alkavat infuusion aikana tai sen jälkeen)
 - jotka saattavat olla vakavia ja joihin voi liittyä yksi tai useampi seuraavista oireista: matala tai erittäin korkea verenpaine, äkillinen hengenahdistus, voimattomuus, huonovointisuus, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, epätavallisen runsas hikoilu, ihon kutina tai punoitus, turvotus, kuume tai kipu jossakin kehosi osassa (kuten rinnassa, vatsassa, nivelissä, selässä tai luissa).
- Infektio veressä (sepsis).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- veren valkosolumäärien pieneneminen (leukopenia) – todetaan verikokeilla
- heikkous tai yleinen energianpuute tai voimattomuus
- väsymys (uupumus)
- päänsärky
- virtsatieinfektio
- kohonneet maksaentsyymiarvot – todetaan verikokeilla.

Yleiset (voivat esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä)

- nivelkipu
- kutiseva iho tai kutina
- pyörtyminen
- poikkeava tai epätavallisen nopea syke (eteisvärinä tai eteislepatus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rytelo-valmisteen säilyttäminen

Terveystieteiden ammattilaiset säilyttävät Rytelo-valmistetta sairaalassa tai klinikalla. Säilytysohjeet:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen.
- Avaamaton injektiopullo: Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rytelo sisältää

- Vaikuttava aine on imetelstaatti. Yksi injektiopullo sisältää imetelstaattinatriumia määrän, joka vastaa 47 mg tai 188 mg imetelstaattia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 31,4 mg imetelstaattia.
- Muut apuaineet ovat natriumkarbonaatti ja/tai kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn) – ks. kohta 2, ”Rytelo sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Rytelo on valkoinen, luonnonvalkoinen tai hieman kellertävä kylmäkuivattu kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten). Rytelo toimitetaan injektioapullossa, joka sisältää 47 mg tai 188 mg imetelstaattia.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: <https://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen.

Valmistelu, antotapa ja käsittely

Yhteen annokseen käytettävien injektiopullojen lukumäärä vaihtelee potilaan painon mukaan.

Rytelo toimitetaan valkoisena, luonnonvalkoisena tai hieman kellertävänä kylmäkuivattuna jauheena, joka on tarkoitettu vain laskimoinfuusioon ja joka on saatettava käyttökuntoon sekä laimennettava ennen antamista.

Esilääkitys ja infuusioon liittyvien reaktioiden tarkkailu

Esilääkitys on annettava ennen jokaista Rytelo-annosta mahdollisten infuusioon liittyvien reaktioiden estämiseksi tai lieventämiseksi. Potilaille on annettava esilääkityksenä difenhydramiinia (25–50 mg) ja hydrokortisonia (100–200 mg) tai vastaavia vähintään 30 minuuttia ennen Rytelo-annoksen antamista.

Potilaita on tarkkailtava haittavaikutusten varalta ainakin tunnin ajan infuusion päättymisestä. Katso valmisteyhteenvedon kohdista 4.2 ja 4.4 tiedot oireiden hoidosta.

Käyttökuntoon saattaminen

- Laske Rytelo-annos (mg yhteensä) potilaan painon (kg) perusteella:
paino (X kg) × **annos** (7,1 mg/kg, paitsi jos annoksen pienentäminen 5,6 mg:aan/kg tai 4,4 mg:aan/kg on perusteltua)
- Määritä, kuinka monta Rytelo-injektiopulloa tarvitaan. Koko annoksen saamiseen voidaan tarvita useita injektiopulloja. Yhdessä Rytelo-injektiopullossa on 47 mg tai 188 mg.
- Ota Rytelo-injektiopullot jääkaapista. Anna injektiopullojen lämmetä 10–15 minuutin ajan (ei yli 30 minuuttia), jotta ne ovat huoneenlämpöisiä (20 °C–25 °C) ennen käyttökuntoon saattamista.
- Saata kukin Rytelo-injektiopullo käyttökuntoon vahvuuden ja seuraavien ohjeiden mukaisesti:
 - *Rytelo-injektiopullot, joissa on 47 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten*
Injektoi 1,8 ml natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää injektiooliuosta suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen, jolloin käytettäväksi tilavuudeksi tulee 1,5 ml.
Käyttökuntoon saatetun liuoksen lopullinen konsentraatio on 31,4 mg/ml.
 - *Rytelo-injektiopullot, joissa on 188 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten*
Injektoi 6,3 ml natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää injektiooliuosta suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen, jolloin käytettäväksi tilavuudeksi tulee 6,0 ml.
Käyttökuntoon saatetun liuoksen lopullinen konsentraatio on 31,4 mg/ml.

Jokaisessa injektiopullossa on ylimääräistä valmistetta, joka korvaa nestehävikin valmistelun ja käyttökuntoon saatetun liuoksen ottamisen aikana, jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan edellä mainittu 31,4 mg/ml.

- Pyörittele jokaista injektiopulloa varovasti vaahtoamisen välttämiseksi, kunnes jauhe on saatettu täysin käyttökuntoon (enintään 15 minuuttia). Älä ravista.
- Tarkista silmämääräisesti, ettei käyttökuntoon saatetussa liuoksessa ole hiukkasia ja värimuutoksia. Jokaisen pullon käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman

sameaa liuosta, jossa ei ole näkyviä epäpuhtauksia, partikkeleita ja/tai hiukkasia. Älä käytä, jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia.

- Käytä käyttökuntoon saatettu liuos välittömästi laimennetun Rytelo-liuoksen valmistamiseen infuusiopussiin.

Laimentaminen

- Laske potilaalle tarvittava käyttökuntoon saatetun liuoksen määrä potilaan painon perusteella.

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{paino (kg)} \times \text{annos (7,1 mg/kg, paitsi jos annoksen pienentäminen 5,6 mg:aan/kg tai 4,4 mg:aan/kg on perusteltua)}}{31,4 \text{ mg/ml (käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus)}}$$

- Lisää 500 ml:n infuusiopussiin, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää liuosta, tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta. Hävitä mahdollinen injektioipulloihin jäänyt neste, jota ei tarvita haluttuun annokseen.
- Käännä infuusiopussia varovasti ylösalaisin vähintään 5 kertaa varmistaaksesi, että käyttökuntoon saatettu liuos on sekoittunut hyvin. Infuusiopussia ei saa ravistaa ennen antamista.

Laimennetun liuoksen säilytys

- Käytettävä 48 tunnin kuluessa, jos säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) (sisältää kokonaisajan käyttökuntoon saattamisesta infuusion päättämiseen saakka).
- Käytettävä 18 tunnin kuluessa, jos säilytetään huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) (sisältää kokonaisajan käyttökuntoon saattamisesta infuusion päättämiseen saakka).
- Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 48 tunnin ajalle säilytettäessä 2 °C–8 °C:ssa tai 18 tunnin ajalle säilytettäessä 20 °C–25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, käyttäjä on vastuussa säilytysajoista ja säilytysolosuhteista ennen käyttöä, eikä valmistetta saa säilyttää yli 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Antotapa

- Laimennettu liuos on annettava laskimoinfuusiona 2 tunnin kuluessa (eli 250 ml/h). Ei saa antaa laskimoon push- tai bolusinjektiona.
- Infuusionopeuden alentaminen mahdollisten infuusioon liittyvien reaktioiden vuoksi: katso seuraava taulukko ja valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 oleva taulukko 3.

Annoksen antamisen muutokset infuusioon liittyvien reaktioiden vuoksi

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Esiintymiskerta	Hoidon muutokset
Infuusioon liittyvät reaktiot (ks. valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8)	Aste 2 tai 3	Ensimmäinen ja toinen	• Keskeytä infuusio, kunnes haittavaikutukset häviävät tai lieventyvät asteeksi 1^a • Jatka infuusiota 50 %:lla haittavaikutuksia edeltäneestä nopeudesta (eli 125 ml/h)

Aste 1: lievä; aste 2: kohtalainen; aste 3: vaikea

Hävittäminen

- Ei erityisvaatimuksia hävittämiselle. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.