

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rytelo 47 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Rytelo 188 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rytelo 47 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži imetelstatnatrij u količini koja odgovara 47 mg imetelstata.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 31,4 mg imetelstata.

Rytelo 188 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži imetelstatnatrij koji odgovara količini od 188 mg imetelstata.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 31,4 mg imetelstata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do gotovo bijeli ili blago žuti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rytelo je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s anemijom ovisnom o transfuziji uzrokovanom mijelodisplastičnim sindromima (MDS) vrlo niskog, niskog ili srednjeg rizika bez izolirane delecije 5q citogenetske abnormalnosti (ne-del 5q), a koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor na terapiju temeljenu na eritropoetinu ili za nju nisu podobni (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena i praćenje terapije lijekom Rytelo treba biti pod nadzorom liječnika i zdravstvenih radnika s iskustvom u hematološkim bolestima i njihovom liječenju.

Preporučuju se ispitivanja kompletne krvne slike i funkcije jetre prije primjene svake doze. Osim toga, preporučuje se tjedna kontrola krvne slike nakon prve dvije doze (vidjeti dio 4.4).

Prije primjene prve doze lijeka Rytelo, za žene u reproduktivnoj dobi potrebno je provesti test na trudnoću (vidjeti dio 4.6).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Rytelo je 7,1 mg/kg tjelesne mase, a primjenjuje se kao intravenska infuzija jedanput svaka 4 tjedna. Rytelo treba prekinuti ako bolesnici ne osjete smanjenje opterećenja

transfuzijama crvenih krvnih stanica (RBC) nakon 24 tjedna liječenja (6 doza) ili ako se u bilo kojem trenutku javi neprihvatljiva toksičnost.

Premedikacija zbog potencijalnih reakcija povezanih s infuzijom

Bolesnici trebaju primiti premedikaciju difenhidraminom (25 do 50 mg) i hidrokortizonom (100 do 200 mg) ili ekvivalentom, najmanje 30 minuta prije doze lijeka Rytelo. Premedikaciju treba primijeniti prije bilo koje doze lijeka Rytelo kako bi se spriječile ili smanjile moguće reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze

Preporučena smanjenja doze za sve nuspojave 3. i 4. stupnja nalaze se u Tablici 1.

Upravljanje nuspojavama 3. i 4. stupnja može zahtijevati odgodu doze, smanjenje doze ili prekid liječenja, i prikazane su u Tablici 2, Tablici 3 i Tablici 4. Liječenje lijekom Rytelo treba trajno prekinuti ako bolesnik ne može podnijeti najnižu razinu doze od 4,4 mg/kg.

Tablica 1: Preporučena smanjenja doze za sve nuspojave 3. i 4. stupnja

Smanjenje doze	Trenutačna doza	Smanjena doza
Prvo smanjenje doze	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Drugo smanjenje doze	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hematološke nuspojave 3. i 4. stupnja

Odgoditi primjenu lijeka Rytelo ako je apsolutni broj neutrofila manji od $1,0 \times 10^9/l$ ili je broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$. Dozu treba prilagoditi kao što je opisano u Tablici 2.

Tablica 2: Prilagodbe doze za hematološke nuspojave 3. i 4. stupnja

Nuspojava	Stupanj težine ^{a, b}	Javljanje	Prilagodba liječenja
Trombocitopenija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	3. stupanj	Prva	• Odgoditi liječenje dok trombociti ne budu $\geq 50 \times 10^9/l$ • Ponovno početi primjenu uz istu dozu
		Druga i treća	• Odgoditi liječenje dok trombociti ne budu $\geq 50 \times 10^9/l$ • Ponovno početi primjenu uz dozu nižu za jednu razinu
	4. stupanj	Prva i druga	• Odgoditi liječenje dok trombociti ne budu $\geq 50 \times 10^9/l$ • Ponovno početi primjenu uz dozu nižu za jednu razinu

Nuspojava	Stupanj težine ^{a, b}	Javljanje	Prilagodba liječenja
Neutropenija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	3. stupanj	Prva	• Odgoditi liječenje dok apsolutni broj neutrofila ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Ponovno početi primjenu uz istu dozu
		Druga i treća	• Odgoditi liječenje dok apsolutni broj neutrofila ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Ponovno početi primjenu uz dozu nižu za jednu razinu
	4. stupanj	Prva i druga	• Odgoditi liječenje dok apsolutni broj neutrofila ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Ponovno početi primjenu uz dozu nižu za jednu razinu

^a Težina prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnog instituta za rak (NCI, National Cancer Institute) verzija 4.03.

^b 3. stupanj: teške; 4. stupanj: opasne po život

Nehematološke nuspojave

Prilagodbe primjene doze za reakcije povezane s infuzijom opisane su u Tablici 3.

Tablica 3: Prilagodbe primjene doze zbog reakcija povezanih s infuzijom

Nuspojava	Stupanj težine ^{a, b}	Javljanje	Prilagodba liječenja
Reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	2. ili 3. stupanj	Prva i druga	• Prekinuti infuziju dok se nuspojave ne povuku ili se intenzitet nuspojava ne smanji na 1. stupanj^b • Ponovno početi s infuzijom uz brzinu infuzije smanjenu za 50 % u odnosu na brzinu primjene prije javljanja nuspojava (tj. 125 ml/h)
		Treća	• Za 2. stupanj, prekinuti infuziju. Primjena lijeka se može ponovno početi kada bude vrijeme za sljedeću dozu • Za 3. stupanj, prekinite liječenje
	4. stupanj	Prva	• Prekinuti infuziju • Primijeniti suportivnu skrb prema potrebi i prekinuti liječenje

^a Težina prema CTCAE NCI, verzija 4.03.

^b 1. stupanj: blage; 2. stupanj: umjerene; 3. stupanj: teške; 4. stupanj: opasne po život

Prilagodbe doze za druge nuspojave lijeka, uključujući povišene vrijednosti na pretragama funkcije jetre, opisane su u Tablici 4.

Tablica 4: Prilagodbe doze za nehematološke nuspojave

Nuspojava	Stupanj težine ^{a, b}	Javljanje	Prilagodba liječenja
Druge nuspojave lijeka, uključujući povišene rezultate pretraga funkcije jetre (vidjeti dio 4.8)	3. ili 4. stupanj	Prva i druga	• Odgoditi liječenje dok nuspojave ne budu 1. stupnja^b ili na početnom stupnju • Ponovno početi primjenu uz dozu nižu za jednu razinu

^a Težina prema CTCAE NCI, verzija 4.03.

^b 1. stupanj: blage; 3. stupanj: teške; 4. stupanj: opasne po život

Propuštene doze

Ako se propusti planirana doza, bolesnik treba primiti Rytelo što je prije moguće, a doziranje nastaviti kako je propisano, s 4 tjedna razmaka između doza.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu (≥ 65 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCL] 30 do < 90 ml/min). Nema dostatnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCL 15 do < 30 ml/min) ili u završnom stadiju bubrežne bolesti koji bi poduprli preporuku o dozi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno poremećenim vrijednostima na pretragama funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ od gornje granice normale [GGN] i vrijednost aspartat-aminotransferaze [AST] $>$ GGN, ili ukupni bilirubin $> 1\times$ do $1,5\times$ GGN (1. stupanj) i bilo koja vrijednost AST-a; ili ukupni bilirubin $> 1,5\times$ do $3\times$ GGN (2. stupanj) i bilo koja vrijednost AST-a). Nema dostatnih podataka u bolesnika s jako poremećenim vrijednostima na pretragama funkcije jetre (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN (3. stupanj) i bilo koja vrijednost AST-a) koji bi poduprli preporuku o dozi (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rytelo u djece u dobi od 28 dana nadalje i adolescenata mlađih od 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene lijeka Rytelo u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 28 dana.

Način primjene

Rytelo je namijenjen za intravensku primjenu.

Rytelo je predviđen samo za jednokratnu primjenu.

Prije nego se primjeni kao intravenska infuzija, lijek Rytelo se mora rekonstituirati i razrijediti korištenjem aseptične tehnike pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Intravensku infuziju potrebno je primijeniti tijekom 2 sata (tj. 250 ml/sat). Za smanjene brzine infuzije, koje bi mogle biti potrebne zbog reakcija povezanih s infuzijom, vidjeti Tablicu 3 u dijelu 4.2. Rytelo se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili bolus.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trombocitopenija

Tijekom liječenja lijekom Rytelo prijavljena je trombocitopenija, uključujući novu ili pogoršanje trombocitopenije 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.8). Potrebno je napraviti kontrolu kompletne krvne slike prije svake doze lijeka Rytelo, jednom tjedno nakon primjene prve dvije doze, kod svakog slučaja trombocitopenije 3. ili 4. stupnja, ili prema kliničkim indikacijama. Kao mjera opreza, potrebno je nadzirati bolesnike s trombocitopenijom 3. ili 4. stupnja zbog moguće pojave događaja krvarenja. Potrebu za transfuzijom trombocita treba procijeniti prema kliničkoj slici. Bolesnike treba savjetovati da odmah prijave sve znakove ili simptome modrica ili krvarenja. Sljedeću dozu treba odgoditi i nastaviti s istom ili smanjenom dozom, sukladno preporuci (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija

Tijekom liječenja lijekom Rytelo prijavljena je neutropenija, uključujući novu ili pogoršanje neutropenije 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.8), a može se javiti febrilna neutropenija. Potrebno je pratiti kompletnu krvnu sliku prije svake doze lijeka Rytelo, jednom tjedno nakon primjene prve dvije doze i kod svakog slučaja neutropenije 3. ili 4. stupnja. Kao mjera opreza, potrebno je nadzirati bolesnike s neutropenijom 3. ili 4. stupnja zbog moguće pojave infekcije, uključujući sepsu. Faktore stimulacije kolonije granulocita i antiinfektivne terapije treba primijeniti prema kliničkim indikacijama. Bolesnike treba savjetovati da odmah prijave sve znakove ili simptome neutropenije, kao što su vrućica ili infekcija. Sljedeću dozu treba odgoditi i nastaviti s istom ili smanjenom dozom, sukladno preporuci (vidjeti dio 4.2).

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom liječenja lijekom Rytelo prijavljene su reakcije povezane s infuzijom, koje su općenito bile blage do umjerene težine (vidjeti dio 4.8). Najčešći simptomi bili su glavobolja i bol u leđima. Ostale značajne nuspojave bile su hipotenzija 3. stupnja, hipertenzija, hipertenzivna kriza i nekardijalna bol u prsištu. Bolesnici su obično imali reakciju povezanu s infuzijom tijekom ili nedugo nakon završetka infuzije.

Bolesnici trebaju primiti premedikaciju najmanje 30 minuta prije doziranja lijeka Rytelo kako bi se smanjio rizik od pojave reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.2). Zbog moguće pojave nuspojava, bolesnici trebaju biti pod nadzorom najmanje jedan sat nakon završetka infuzije.

Simptome reakcija povezanih s infuzijom potrebno je zbrinuti primjenom suportivne skrbi te razmotriti prekid infuzije, smanjenje brzine infuzije ili prekid liječenja lijekom Rytelo na temelju težine i učestalosti njihova pojavljivanja, a sukladno preporuci (vidjeti dio 4.2).

Embrio-fetalna toksičnost

Na temelju nalaza na životinjama, Rytelo može uzrokovati embrio-fetalno oštećenje kada se daje trudnici. Primjena imetelstata u skotnih miševa i kunića tijekom razdoblja organogeneze rezultirala je smrtnošću embrija i fetusa pri izloženosti majke $(AUC) \geq 3,4$ puta od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (vidjeti dio 5.3).

Trudnice treba upozoriti na mogući rizik za fetus. Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da primjenjuju učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Rytelo i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži 35 mg natrija (doza za bolesnike tjelesne mase 80 kg) po dozi ili približno 1,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Dodatni natrij bolesnik će primiti putem otopine koja sadrži natrij a koja se upotrebljava za pripremu lijeka Rytelo za primjenu (vidjeti dio 6.6). Ovo se treba uzeti u obzir kod procijene bolesnikovog ukupnog dnevnog unosa natrija iz svih izvora.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u ljudi (vidjeti dio 5.2).

In vitro je imetelstat inhibitor prijenosnika BCRP, OAT1, OATP1B1 i OATP1B3 pri koncentracijama sličnim onima postignutim na dan primjene imetelstata u ljudi. Rizik od interakcije, koja uzrokuje povećane plazmatske koncentracije supstrata koji se istodobno primjenjuje, opada s brzim opadanjem koncentracija imetelstata u plazmi i vjerojatno nije relevantan u sljedećim danima intervala doziranja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Status trudnoće kod žena u reproduktivnoj dobi potrebno je provjeriti prije početka liječenja lijekom Rytelo (vidjeti dio 4.2).

Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Rytelo i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni imetelstata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su da imetelstat može uzrokovati gubitak embrija ili fetusa (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena imetelstata tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se imetelstat u majčino mlijeko.

Nema podataka o prisutnosti imetelstata u majčinom mlijeku, učincima na dojeno dijete ili učincima na stvaranje mlijeka. Ne smije se isključiti rizik za dojeno dijete. Zbog mogućnosti nuspojava kod dojene djece, ženama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja lijekom Rytelo i još 1 tjedan nakon zadnje doze.

Plodnost

Na temelju nalaza u životinja, imetelstat može smanjiti plodnost u ženki reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3). Nema dostupnih podataka o učinku imetelstata na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rytelo može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Sposobnost reagiranja pri obavljanju ovih zadataka može biti narušena zbog mogućih učinaka astenije i reakcija povezanih s infuzijom, kao što su malaksalost, bol u prsištu i hipertenzivna kriza nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok se simptomi koji utječu na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave s lijekom Rytelo bile su trombocitopenija (94 %), leukopenija (93 %), neutropenija (92 %), povišena vrijednost aspartat-aminotransferaze (AST) (48 %), povišena vrijednost alanin-aminotransferaze (ALT) (42 %), povišena vrijednost alkalne fosfataze (ALP) (41 %), astenija (26 %) i glavobolja (16 %).

Najčešće prijavljene teške nuspojave (≥ 3 . stupanj) bile su neutropenija (69 %) i trombocitopenija (63 %).

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave bile su sepsa (1,7 %), infekcija mokraćnog sustava (1,7 %), fibrilacija atrijska (1,1 %), krvarenje iz varikoziteta jednjaka (1,1 %), sinkopa (1,1 %) i trombocitopenija (1,1 %).

Učestalost prekida liječenja zbog nuspojava bila je 13 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su trombocitopenija (6,3 %) i neutropenija (6,3 %).

Učestalost smanjenja doze ili odgode doze zbog nuspojava bila je 65 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do prilagodbe doze ili prekida primjene bile su neutropenija (51 %) i trombocitopenija (45 %).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja u 175 bolesnika s MDS-om niskog do srednjeg-1 rizika od, anemijom ovisnom o transfuziji i koji su imali recidiv ili su bili refraktorni na liječenje ESA-om, ili su bili nepodobni za liječenje ESA-om te su liječeni imetelstatom u preporučenoj dozi. Bolesnici su liječeni lijekom Rytelo s medijanom trajanja od 7,8 mjeseci.

U nastavku su navedene nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti unutar svakog organskih sustava, pri čemu su najčešće nuspojave navedene prve. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom od veće prema manjoj ozbiljnosti.

Tablica 5 Nuspojave u bolesnika s MDS-om niskog do srednjeg-1 rizika koji su liječeni lijekom Rytelo u ispitivanju MDS3001 faze 2 i 3

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost (svi stupnjevi)	Svi stupnjevi (N = 175)	Stupnjevi ≥ 3 (N = 175)
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava ^a	vrlo često	12 %	2,3 %
	sepsa ^b	često	4,0 %	4,0 %
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija ^c	vrlo često	94 %	63 %
	neutropenija ^c	vrlo često	92 %	69 %
	leukopenija ^c	vrlo često	93 %	56 %
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije povezane s infuzijom ^d	često	8,6 %	3,4 %
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često	16 %	1,7 %
	sinkopa ^e	često	4,6 %	1,7 %
Srčani poremećaji	fibrilacija atrijske ^f	često	3,4 %	1,1 %
Krvožilni poremećaji	hematom	često	5,7 %	0,6 %
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	epistaksa	često	5,1 %	0
Poremećaji probavnog sustava	krvarenje u probavnom sustavu ^g	često	6,3 %	1,7 %
Poremećaji jetre i žuči	aspartat-aminotransferaza povišena ^c	vrlo često	48 %	2,3 %
	alanin-aminotransferaza povećana ^c	vrlo često	42 %	4,0 %
	alkalna fosfataza povišena ^c	vrlo često	41 %	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	često	5,1 %	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	često	6,9 %	0
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	hematurija	često	4,6 %	1,1 %
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija ^h	vrlo često	26 %	0,6 %

^a Infekcija mokraćnog sustava uključuje infekciju mokraćnog sustava, infekciju mokraćnog sustava ešerihijom i cistitis.

^b Sepsa uključuje sepsu, sepsu uzrokovanu enterokokom, neutropeničnu sepsu i urosepsu.

^c Trombocitopenija (smanjeni broj trombocita), neutropenija (smanjeni broj neutrofila), leukopenija (smanjeni broj bijelih krvnih stanica), povišena vrijednost AST-a, povišena vrijednost ALP-a i povišena vrijednost ALT-a temelje se na laboratorijskim vrijednostima.

^d Reakcije povezane s infuzijom uključuju bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, artralgiju, asteniju, bol u leđima, bol u kostima, bol u prsištu, dijareju, nelagodu, dispneju, eritem, navale crvenila, glavobolju, hiperhidrozu, hipertenziju, hipertenzivnu krizu, hipotenziju, slabost, malaksalost, mučninu, nekardijalnu bol u prsištu, periferni edem, palmarni eritem, pruritus, pireksiju, bol u kralježnici, urtikariju i povraćanje. Uključeni su samo događaji koji se smatraju povezanim s reakcijama povezanim s infuzijom.

^e Sinkopa uključuje gubitak svijesti, presinkopu i sinkopu.

^f Fibrilacija atrijske uključuje fibrilaciju atrijske i undulaciju atrijske.

^g Krvaranje u probavnom sustavu uključuje analno krvarenje, krvarenje iz želuca, gastrointestinalno krvarenje, hematohezijsko, krvarenje hemoroida, intestinalno krvarenje, rektalno krvarenje i krvarenje iz varikoziteta jednjaka.

^h Astenija uključuje asteniju i umor.

Opis odabranih nuspojava

Trombocitopenija

Trombocitopenija se javila u 94,3 % bolesnika koji su primali imetelstat. Incidencija trombocitopenije 3. ili 4. stupnja bila je 62,9 %. Medijan vremena do prve pojave događaja $\geq$ 3. stupnja bio je 5 (raspon: 1,7; 89,7) tjedana. Medijan trajanja događaja trombocitopenije $\geq$ 3. stupnja bio je 1,4 (raspon: 0,1; 15,0) tjedana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Trombocitopenija (štetni događaji bilo kojeg stupnja koji su se javili tijekom liječenja) dovela je do smanjenja doze ili odgode ciklusa u 24,6 %, odnosno 44,6 % bolesnika. Liječenje je trajno prekinuto kod 6,3 % bolesnika.

Neutropenija

Neutropenija se javila u 92,0 % bolesnika koji su primali imetelstat. Incidencija neutropenije 3. ili 4. stupnja bila je 69,1 %. Medijan vremena do prve pojave događaja $\geq$ 3. stupnja bio je 4,3 (raspon: 1,0; 118,6) tjedana. Medijan trajanja događaja neutropenije $\geq$ od 3. stupnja bio je 2,0 (raspon: 0,0; 16,7) tjedna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Neutropenija (štetni događaji bilo kojeg stupnja koji su se javili tijekom liječenja) dovela je do smanjenja doze ili odgode ciklusa u 36,6 %, odnosno 50,3 % bolesnika. Liječenje je trajno prekinuto kod 6,3 % bolesnika.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom javile su se u 8,6 % bolesnika koji su primali imetelstat. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom 3. ili 4. stupnja bila je 3,4 %. Reakcije povezane s infuzijom općenito su bile blage ili umjerene. Najčešće reakcije povezane s infuzijom bile su glavobolja (3,4 %) i bol u leđima (2,3 %). Ostale značajne reakcije povezane s infuzijom bile su hipotenzija (0,6 %), hipertenzija (0,6 %), hipertenzivna kriza (0,6 %) i nekardijalna bol u prsištu (0,6 %), koje su bile 3. stupnja. Reakcije povezane s infuzijom obično su se javljale tijekom ili nedugo nakon završetka infuzije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Reakcije povezane s infuzijom dovele su do smanjenja doze ili odgode ciklusa u 0,6 % bolesnika ili do privremenog prekida ili potpunog prekida infuzije u 5,7 % bolesnika. Liječenje je trajno prekinuto kod 0,6 % bolesnika.

Poremećaji jetre i žuči

Povišena vrijednost AST-a, povišena vrijednost ALT-a i povišena vrijednost ALP-a pojavile su se u 48,0 %, 41,7 %, odnosno 41,1 % bolesnika koji su primali imetelstat. Incidencija događaja 3. ili 4. stupnja bila je 2,3 %, 4,0 %, odnosno 0 %. Medijan vremena do prve pojave događaja $\geq$ 3. stupnja bio je 30,4 (raspon: 25,9; 63,1) tjedna za povišene vrijednosti AST-a i 32,0 (raspon: 1,0; 84,1) tjedna za povišene vrijednosti ALT-a. Medijan trajanja događaja $\geq$ 3. stupnja bio je 1,2 (raspon: 0,4; 2,4) tjedna za povišene vrijednosti AST-a i 1,5 (raspon: 0,7; 4,0) tjedana za povišene vrijednosti ALT-a. Događaji (štetni događaji bilo kojeg stupnja koji su se javili tijekom liječenja) doveli su do odgode ciklusa kod 1,7 % bolesnika zbog povišenih vrijednosti AST-a i 0,6 % zbog povišenih vrijednosti ALT-a. Ni jedan događaj nije doveo do prekida liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja ili pogrešne primjene (kao što je brza intravenska injekcija ili bolus), bolesnike je potrebno nadzirati zbog bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava i prema potrebi primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje i standardnu suportivnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, drugi antineoplastici, ATK oznaka: L01XX80

Mehanizam djelovanja

Imetelstat je oligonukleotidni inhibitor telomeraze koji se veže na kalupnu regiju RNA komponente ljudske telomeraze (hTR), čime se sprječava vezanje telomera.

Poznato je da su aktivnost telomeraze i ekspresija RNA za reverznu transkriptazu ljudske telomeraze (hTERT) značajno povećane u MDS-u i malignim matičnim i progenitorskim stanicama. Liječenje imetelstatom dovodi do smanjenja dužine telomera, inhibicije proliferacije malignih matičnih i progenitorskih stanica i indukcije apoptotičke stanične smrti što dovodi do smanjenja malignih klonova.

Farmakodinamički učinci

Imunogenost

Tijekom liječenja imetelstatom u preporučenoj dozi, protutijela na lijekove (*anti-drug antibodies*, ADA) otkrivena su u 17 % ispitanika. Nisu uočeni dokazi o utjecaju ADA na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, međutim podaci su još uvijek ograničeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost imetelstata procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3, IMerge (MDS3001), u 178 odraslih bolesnika s MDS-om niskog ili srednjeg-1 rizika prema Međunarodnom prognostičkom sustavu bodovanja (*International Prognostic Scoring System*, IPSS) koji su bili ovisni o transfuziji (potrebno više od 4 jedinice crvenih krvnih stanica (RBC) tijekom 8 tjedana unutar razdoblja od 16 tjedana prije randomizacije). Dijagnoza MDS-a za uključivanje u ispitivanje temelji se na klasifikaciji SZO iz 2008. Od bolesnika koji ispunjavaju uvjete zahtijevalo se da nisu reagirali ili su izgubili odgovor na lijekove koji stimuliraju eritropoezu (ESA) ili nisu podobni za njih; i imali su apsolutni broj neutrofila od $1,5 \times 10^9/l$ ili više i broj trombocita $75 \times 10^9/l$ ili više. Bolesnici nisu bili podobni ako su imali citogenetsku abnormalnost delecije 5q (del5q) ili su prethodno bili liječeni lenalidomidom ili hipometilirajućim lijekovima.

Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 da primaju intravensku infuziju imetelstata (n = 118) 7,1 mg/kg ili placebo (n = 60) primijenjene tijekom 2 sata jednom svaka 4 tjedna do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili povlačenja iz ispitivanja. Randomizacija je stratificirana prema prethodnom opterećenju transfuzijom crvenih krvnih stanica i po rizičnoj skupini prema IPSS-u. Prije doziranja, bolesnici su dobili terapiju antihistaminikom i kortikosteroidom kako bi se ublažile reakcije povezane s infuzijom. Odgođene doze ili smanjenja doze za toksičnosti 3. ili 4. stupnja, uočene u vrijeme sljedeće planirane doze, procijenjene su u skladu s definiranim prilagodbama doze (vidjeti dio 4.2). Svi su bolesnici primili suportivnu skrb koja je uključivala transfuzije crvenih krvnih stanica.

Od 178 uključenih bolesnika, 62 % su muškarci, a 80 % bijelci. Medijan dobi bio je 72 godine (raspon: 39 do 87 godina) s 20 % (36/178) bolesnika < 65 godina, 47 % (84/178) bolesnika ≥ 65 do

< 75 godina i 33 % (58/178) bolesnika $\geq$ 75 godina. Ukupno 118 bolesnika primalo je imetelstat tijekom medijan od 7,8 mjeseci (raspon: 0,03 do 32,5 mjeseci), a 59 bolesnika primalo je placebo tijekom medijana od 6,5 mjeseci (raspon: 0,03 do 26,7 mjeseci). Medijan vremena praćenja iznosio je 19,5 godina (raspon: 1,4 do 36,2) u skupini koja je primala imetelstat i 17,5 mjeseci (raspon: 0,7 do 34,3) u skupini koja je primala placebo. Ključne početne karakteristike bolesti u populaciji za ocjenu djelotvornosti prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6: Početne karakteristike bolesti u bolesnika s MDS-om u MDS3001 ispitivanju faze 3

Karakteristike bolesti	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Vrijeme od prve dijagnoze		
Medijan godina	3,5	2,8
ECOG rezultat (0, 1, 2), n (%)		
0: Asimptomatski	42 (35,6)	21 (35)
1: Simptomatski, potpuno pokretan	70 (59,3)	39 (65)
2: Simptomatski, u krevetu manje od 50 % dana	6 (5,1)	0
Klasifikacija rizika prema IPSS-u, n (%)		
Nizak	80 (67,8)	39 (65)
Srednji-1	38 (32,2)	21 (35)
Prethodno opterećenje transfuzijom crvenih krvnih stanica^a, n (%)		
4 do 6 jedinica	62 (52,5)	33 (55)
više od 6 jedinica	56 (47,5)	27 (45)
Klasifikacija SZO-a (2008), n (%)		
RS+ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Nedostaje	1 (0,8)	0
Početni eritropoetin (EPO) u serumu, n (%)		
$\leq$ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
$>$ 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Nedostaje	5 (4,2)	2 (3,3)
Prethodna upotreba ESA-e, n (%)		
Da	108 (91,5)	52 (86,7)
Ne	10 (8,5)	8 (13,3)

Kratice: ECOG (engl. *Eastern cooperative oncology group*) = Istočna kooperativna onkološka skupina; ESA (engl. *erythropoiesis-stimulating agent*) = lijekovi koji stimuliraju eritropoezu; IPSS (engl. *International Prognostic Scoring System*) = Međunarodni prognostički bodovni sustav; MDS = mijelodisplastični sindrom; RS+ (engl. *ring sideroblast positive*) = prstenasti sideroblasti prisutni; RS- (engl. *ring sideroblast negative*) = bez prstenastih sideroblasta; SZO = Svjetska zdravstvena organizacija.

^a Prethodno opterećenje transfuzijom crvenih krvnih stanica definira se kao maksimalni broj jedinica crvenih krvnih stanica transfundiranih tijekom razdoblja od 8 tjedana unutar 16 tjedana prije randomizacije.

^b RS+ uključuje: refraktornu anemiju s prstenastim sideroblastima (engl. *refractory anaemia with ring sideroblasts*, RARS)/refraktornu citopeniju s multiliničnom displazijom i više od 15 % prstenastih sideroblasta (engl. *refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts*, RCMD-RS).

^c RS- uključuje: drugo.

Djelotvornost je određena na temelju udjela bolesnika koji su postigli neovisnost o transfuziji crvenih krvnih stanica (engl. *red blood cell transfusion independence*, RBC-TI) u trajanju od 8 tjedana i 24 tjedna. RBC-TI se prikazuje kao odsutnost transfuzije(a) crvenih krvnih stanica tijekom bilo kojeg neprekinutog razdoblja od 8 tjedana (56 dana), odnosno tijekom bilo kojeg neprekinutog razdoblja od 24 tjedna (168 dana), bez obzira na prekide liječenja ili naknadnu terapiju raka (strategija politike liječenja). Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7 Rezultati djelotvornosti MDS3001 ispitivanja faze 3

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Stopa ≥ 8-tjednog TI RBC-a u prva 24 tjedna ^a		
≥ 8-tjedni RBC TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95 % CI za stopu odgovora (%) ^b	(22,4; 39,7).	(3,8; 20,5).
% razlike (95 % CI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-vrijednost ^d	0,002	
Stopa ≥ 24-tjednog TI RBC-a u prvih 48 tjedana ^a		
≥ 24-tjedni RBC TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95 % CI za stopu odgovora (%) ^b	(17,9; 34,3).	(0,4; 11,5).
% razlike (95 % CI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-vrijednost ^d	< 0,001	

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; RBC (engl. *red blood cell*) = crvene krvne stanice; TI (engl. *transfusion independence*) = neovisnost o transfuziji.

^a TI bez obzira na prekid liječenja ili naknadnu terapiju raka (strategija politike liječenja).

^b 95 % CI za stopu odgovora na temelju intervala pouzdanosti za Exact Clopper-Pearson.

^c 95 % CI za razliku temeljenu na metodi Wilson Score.

^d P-vrijednost temelji se na Cochran Mantel-Haenszel testu stratificiranom prema prethodnom opterećenju transfuzijom crvenih krvnih stanica (≤ 6 naspram > 6 jedinica crvenih krvnih stanica) i rizičnoj skupini prema IPSS-u (niska naspram srednje-1).

Medijan trajanja ≥ 8 tjedana TI RBC-a bio je 51,6 tjedana, a medijan porasta hemoglobina (Hb) tijekom najdužeg razdoblja TI RBC-a iznosio je 3,55 g/dl u bolesnika koji su odgovorili na imetelstat.

Učinak liječenja imetelstatom na parametar RBC-TI ≥ 8 tjedana bio je dosljedan u svim podskupinama prema klinički relevantnim karakteristikama za bolest, uključujući bolesnike bez prstenastih sideroblasta.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rytelo u liječenju mijelodisplastičnih sindroma, uključujući juvenilnu mijelomonocitnu leukemiju, u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Imetelstat se primjenjuje kao intravenska infuzija. Nisu provedena ispitivanja s drugim putevima primjene.

U ispitanika s MDS-om koji su primali intravensku infuziju od 7,1 mg/kg imetelstata tijekom 2 sata, geometrijska sredina (koeficijent varijacije [CV] %) maksimalne koncentracije ($C_{\max}$) u plazmi bila je 89,5 $\mu\text{g/ml}$ (27,3 %) s opaženim vršnim koncentracijama na kraju infuzije. Na temelju vrijednosti $C_{\max}$, imetelstat se ne akumulira između ciklusa liječenja nakon doziranja jedanput svaka četiri tjedna u bolesnika s MDS-om.

Distribucija

Vezanje imetelstata na proteine ljudske plazme iznosilo je 94 %.

Biotransformacija

Imetelstat se vjerojatno metabolizira pomoću nukleaza u tkivu u manje fragmente.

Eliminacija

Geometrijska sredina (CV%) prividnog poluvijeka imetelstata u plazmi je približno 4,9 sati (43,2 %) u bolesnika s MDS-om nakon doze od 7,1 mg/kg.

Linearnost/nelinearnost

AUC_{0-24h} imetelstata u plazmi povećava se više nego proporcionalno dozi za raspon doza od 0,4 do 11,0 mg/kg.

Posebne populacije

Nema dostupnih relevantnih podataka za procjenu farmakokinetike imetelstata u posebnim skupinama bolesnika.

Među ispitanicima s MDS-om, koji su primili imetelstat tijekom ispitivanja MDS3001, na temelju pretraga funkcije jetre (NCI-ODWG), 31 ispitanik imao je blago poremećene vrijednosti na pretragama funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ GGN i AST $>$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1 \times$ do $1,5 \times$ GGN (1. stupanj) i bilo koja vrijednost AST-a), 17 ispitanika imalo je umjereno poremećene vrijednosti na pretragama funkcije jetre (ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN (2. stupanj) i bilo koja vrijednost AST-a) i 2 ispitanika su imala jako poremećene vrijednosti na pretragama funkcije jetre (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN (3. stupanj) i bilo koja vrijednost AST-a).

Na temelju klirensa kreatinina (CrCL), 42 ispitanika imalo je blago oštećenje funkcije bubrega (CrCL 60 do < 90 ml/min), 39 ispitanika imalo je umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCL 30 do < 60 ml/min), a 1 ispitanik je imalo teško oštećenje funkcije bubrega (CrCL 15 do < 30 ml/min).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

U 6-mjesečnim ispitivanjima na miševima i 9-mjesečnim na majmunima primijećena su povećanja mase jetre i bubrega povezana s dozom. Analiza mikroskopom pokazala je blage do umjerene promjene u jetri (žarišta upalnih stanica, porast Kupfferovih stanica, taloženje pigmenta, teleangiektazije) i promjene u bubrezima (zadebljanje mezangija, glomerulonefritis/skleroza, taloženje u intersticiju, krvarenje u bubrežnim tubulima, proteinski cilindri). Te su se promjene potpuno vratile na prijašnje stanje ili im se smanjila težina nakon razdoblja od 8 do 14 tjedana bez liječenja. Nije bilo značajnih promjena u parametrima funkcije jetre ili bubrega. U tim ispitivanjima, razina bez uočenih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) kod miševa i najveća doza koja ne dovodi do teške toksičnosti (engl. *highest non-severely toxic dose*, HNSTD) kod majmuna identificirane su kao najviše primijenjene doze koje su dovele do izloženosti koja je do 2,4 puta odnosno 28,1 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Kancerogeni potencijal

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s imetelstatom.

Genotoksičnost

Imetelstat nije pokazao genotoksični potencijal u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

Plodnost

Procjena učinaka na reproduktivne organe u ispitivanjima kronične toksičnosti ponovljenih doza ukazuje na mogućnost uzrokovanja smanjene plodnosti u ženskih jedinki. Atrofija endometrija maternice primijećena je u majmuna kojima je primijenjeno 14,1 mg/kg jednom tjedno tijekom 9 mjeseci, pri srednjoj vrijednosti izloženosti (na temelju AUC-a) koja je otprilike 20,0 puta veća od

izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Ovaj je učinak bio reverzibilan nakon 14-tjednog razdoblja oporavka.

Nisu uočene velike ili histološke promjene u reproduktivnim tkivima mužjaka ni pri jednoj dozi ispitivanoj u ispitivanjima kronične toksičnosti pri ponovljenom doziranju (do 18,8 mg/kg kod miševa i 14,1 mg/kg kod majmuna), sa srednjom vrijednosti izloženosti (na temelju AUC-a) koja je 2,4 puta (miševi) i 28,1 puta (majmuni) veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Embriofetalni razvoj

U ispitivanjima toksičnosti na embriofetalni razvoj, doze imetelstata od 4,7, 14,1 ili 28,2 mg/kg davane su skotnim miševima i kunićima tijekom razdoblja organogeneze. Imetelstat nije bio teratogen i nije bilo dokaza o fetalnim malformacijama kod miševa. U kunića su primijećena povećanja spojenih prsnih kostiju pri dozi od 28,2 mg/kg, dozi koja se smatra toksičnom za majku zbog smanjenja srednje gestacijske tjelesne mase. Smrtonosni učinci za embrije uočeni su pri dozi od 28,2 mg/kg u obje vrste, zabilježeni kao povećani gubitak nakon implantacije zbog povećanja rane resorpcije, što je rezultiralo smanjenjem broja održivih fetusa i veličine legla po životinji. Nije uočeno značajno povećanje gubitka nakon implantacije pri izloženosti (na temelju AUC) do 1,5 puta (miševi) ili 13,0 puta (kunići) izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Nije poznat značaj ovih učinaka na ljudima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev karbonat (za prilagodbu pH)
Kloridna kiselina (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Pripremljena otopina

Rekonstituirana otopina

Odmah upotrijebite za pripremu razrijeđene otopine za intravensku infuziju.

Razrijeđena otopina

Upotrijebite u roku od 48 sati ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C (uključuje ukupno vrijeme od trenutka rekonstitucije do završetka infuzije).

Upotrijebite u roku od 18 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi od 20 °C do 25 °C (uključuje ukupno vrijeme od trenutka rekonstitucije do završetka infuzije).

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 48 sati na 2 °C do 8 °C ili 18 sati na 20 °C do 25 °C. S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijek u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti duže od 24 sata pri 2 °C do 8 °C, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nije obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Rytelo 47 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u prozirnoj staklenoj bočici od 8 ml tipa 1, s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim zaštitnim prstenom s tamnozelenim plastičnim zatvaračem.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

Rytelo 188 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u prozirnoj staklenoj bočici od 10 ml tipa 1, s čepom od klorobutilne gume i aluminijskom zaštitnim prstenom s plavim plastičnim zatvaračem.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu upotrebu.

Upute za pripremu, primjenu i rukovanje

Rytelo se isporučuje kao bijeli do gotovo bijeli ili blago žuti liofilizirani prašak. Rytelo se prije primjene mora rekonstituirati i razrijediti, a namijenjen je samo za intravensku infuziju.

Rekonstitucija

- Izračunajte dozu lijeka Rytelo (ukupno mg) na temelju tjelesne mase bolesnika (kg):
Tjelesna masa (X kg) x **Doza** (7,1 mg/kg, osim ako je opravdano smanjenje doze na 5,6 mg/kg ili 4,4 mg/kg).
- Odredite potreban broj bočica lijeka Rytelo. Za postizanje pune doze može biti potrebno više od jedne bočice. Jedna bočica lijeka Rytelo sadrži 47 mg ili 188 mg.
- Izvadite bočice lijeka Rytelo iz hladnjaka. Ostavite bočice da odstoje 10 do 15 minuta (ne duže od 30 minuta) kako bi se zagrijale na sobnu temperaturu od 20 °C do 25 °C prije rekonstitucije.
- Rekonstituirajte svaku bočicu lijeka Rytelo prema jačini i uputama navedenim u nastavku:
 - *Bočica lijeka Rytelo 47 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*
Ubrizgajte 1,8 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) izravno u liofilizirani prašak kako bi se dobio iskoristivi volumen od 1,5 ml. Konačna koncentracija rekonstituirane otopine bit će 31,4 mg/ml po bočici.
 - *Bočica lijeka Rytelo 188 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*
Ubrizgajte 6,3 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) izravno u liofilizirani prašak kako bi se dobio iskoristivi volumen od 6,0 ml. Konačna koncentracija rekonstituirane otopine bit će 31,4 mg/ml po bočici.

Svaka bočica sadrži suvišak kako bi se uračunao gubitak tekućine tijekom pripreme i ekstrakcije rekonstituirane otopine, što rezultira konačnom gore navedenom koncentracijom od 31,4 mg/ml.

- Kako biste izbjegli stvaranje pjene, lagano vrtite svaku bočicu dok se prašak potpuno ne rekonstituiraju (ne duže od 15 minuta). Nemojte tresti.

- Prije razrjeđivanja vizualno provjerite rekonstituiranu otopinu kako biste isključili prisutnost krutih čestica i promjenu boje. Rekonstituirana otopina u svakoj bočici trebala bi izgledati kao bistra do blago zamagljena otopina, bez vidljivih kontaminanata, vidljivih i/ili krutih čestica. Nemojte koristiti u slučaju promjene boje ili prisustva čestica.
- Rekonstituiranu otopinu odmah upotrijebite za pripremu razrijeđene otopine lijeka Rytelo u vrećici za infuziju (vidjeti dio 6.3).

Razrjeđivanje

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potrebne za bolesnika na temelju njegove tjelesne mase.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Tjelesna masa (X kg)} \times \text{Doza (7,1 mg/kg, osim ako je opravdano smanjenje doze na 5,6 mg/kg ili 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentracija razrijeđene otopine)}}$$

- U vrećicu za infuziju od 500 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), dodajte potrebni volumen rekonstituirane otopine. Bacite sav suvišak tekućine koji je ostao u bočici(ama) koji nije potreban za postizanje potrebne doze.
- Lagano preokrenite vrećicu za infuziju najmanje 5 puta kako biste bili sigurni da se rekonstituirana otopina dobro izmiješala. Nemojte protresati vrećicu za infuziju prije primjene.

Čuvanje razrijeđene otopine

- Upotrijebite u roku od 48 sati ako se čuva u hladnjaku pri 2 °C do 8 °C (uključuje ukupno vrijeme od trenutka rekonstitucije do završetka infuzije, vidjeti dio 6.3).
- Upotrijebite u roku od 18 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi pri 20 °C do 25 °C (uključuje ukupno vrijeme od trenutka rekonstitucije do završetka infuzije, vidjeti dio 6.3).

Zbrinjavanje

- Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. ožujka 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Rytelo 47 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
imetelstat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži imetelstatnatrij u količini koja odgovara 47 mg imetelstata. Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 31,4 mg imetelstata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev karbonat i/ili kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1894/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rytelo 47 mg prašak za koncentrat
imetelstat
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

47 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Rytelo 188 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
imetelstat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži imetelstatnatrij u količini koji odgovara 188 mg imetelstata. Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 31,4 mg imetelstata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev karbonat i/ili kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1894/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rytelo 188 mg prašak za koncentrat
imetelstat
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

188 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rytelo 47 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Rytelo 188 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju imetelstat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rytelo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Rytelo
3. Kako se primjenjuje Rytelo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rytelo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rytelo i za što se koristi

Rytelo je lijek koji sadrži djelatnu tvar imetelstat. Imetelstat je vrsta lijeka koja se naziva „inhibitor telomerase“.

Rytelo se koristi kod odraslih s anemijom (niskom razinom crvenih krvnih stanica) uzrokovanom mijelodisplastičnim sindromima (MDS), koji su vrsta raka. Koristi se za liječenje anemije u bolesnika kojima su potrebne transfuzije crvenih krvnih stanica i koji ne reagiraju dobro ili ne mogu primati terapiju temeljenu na eritropoetinu (hormonu koji stimulira proizvodnju crvenih krvnih stanica).

Kod MDS-a koštana srž ne stvara dovoljno zdravih krvnih stanica i postoje abnormalne stanice u krvi i/ili koštanoj srži koje se ne razvijaju pravilno. To može rezultirati anemijom i učiniti da se osjećate umorno ili bez energije.

Rytelo djeluje tako da blokira enzim (protein) pod nazivom „telomeraza“ koji pomaže da stanice raka rastu i da se dijele. Na taj način zaustavlja rast abnormalnih stanica raka u koštanoj srži i omogućuje koštanoj srži da stvara normalne krvne stanice, zbog čega se možete osjećati manje umorno.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Rytelo

Nemojte uzimati Rytelo

- ako ste alergični na imetelstat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri **prije nego primiti Rytelo** ako:

- ste žena u reproduktivnoj dobi – pogledajte odlomak „Trudnoća i dojenje“ i „Plodnost“ u dijelu 2,
- ste nedavno imali reakcije poput lakšeg stvaranja modrica, većeg krvarenja od očekivanog, krvarenja iz nosa, krvi u mokraći ili stolici ili bilo koje druge znakove krvarenja,
- imate znakove infekcije kao što su vrućica i/ili zimica, ako se osjećate loše ili imate bilo koje druge znakove infekcije.

Krvarenja, modrice ili infekcije mogu se pogoršati ako se broj određenih vrsta krvnih stanica počne smanjivati nakon što ste primili Rytelo – pogledajte odlomak „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.

Kako bi zadržali kontrolu nad brojem krvnih stanica i pratili Vas zbog određenih nuspojava, Vaš liječnik ili medicinska sestra će:

- obaviti pretrage krvne slike prije svake doze,
- obaviti dodatne pretrage krvne slike svakog tjedna nakon vaše prve dvije doze, i
- vam možda dati lijekove protiv infekcije ili lijekove za stvaranje više krvnih stanica ako je broj krvnih stanica nizak.

Mogu se javiti nuspojave pod nazivom „**reakcije povezane s infuzijom**“ tijekom ili ubrzo nakon što dobijete Rytelo. Te reakcije mogu biti blage do teške. Kako bi se spriječile ove reakcije, dobit ćete druge lijekove najmanje 30 minuta prije nego što primite Rytelo i bit ćete pažljivo praćeni najmanje jedan sat nakon toga.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete znakove reakcije povezane s infuzijom uključujući: nizak ili vrlo visok krvni tlak; iznenadni nedostatak zraka; nedostatak energije; ako se ne osjećate dobro; glavobolju; mučninu; povraćanje; proljev; neobično jako znojenje; svrbež ili crvenilo kože; oteklinu; vrućicu; ili bol u nekim dijelovima tijela (poput bolova u prsištu, trbuhu, zglobovima, leđima ili kostima) – također pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave”.

Djeca ili adolescenti

Rytelo se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina. To je zato što nije poznato je li lijek siguran za upotrebu u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Rytelo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, važno je da o tome obavijestite svog liječnika prije nego počnete primati Rytelo.

- **Trudnoća**

Imetelstat se **ne preporučuje** tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Ženama koje mogu zatrudnjeti preporučuje se primjena učinkovite kontracepcije (metoda kontrole začeca) tijekom liječenja lijekom Rytelo i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o najboljoj kontracepciji koju biste trebali koristiti kako biste izbjegli trudnoću. **Odmah obavijestite svog liječnika** ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja lijekom Rytelo. Vaš liječnik ili medicinska sestra provjerit će jeste li trudni testom prije početka liječenja.

- **Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se imetelstat u majčino mlijeko. Ne smije se isključiti rizik za dojeno dijete. **Nemojte dojiti** tijekom liječenja lijekom Rytelo – i još 1 tjedan nakon zadnje doze.

Plodnost

Rytelo može umanjiti plodnost u žena. To znači da ako ste žena, možda ćete teško zatrudnjeti tijekom ili nakon liječenja ovim lijekom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Rytelo može imati mali utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili rada s alatima ili strojevima. Nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl ili rukovati alatima ili strojevima ako se osjećate umorno ili slabo ili imate bilo kakve simptome koji bi mogli utjecati na Vašu sposobnost obavljanja ovih aktivnosti sve dok se simptomi ne povuku - pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave”.

Rytelo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 35 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi (doza za bolesnike tjelesne mase 80 kg). To odgovara približno 1,8 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se primjenjuje Rytelo

Rytelo će Vam davati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u liječenju bolesti krvi.

Kako primjenjivati Rytelo

- Ovaj se lijek daje u venu kao infuzija (primjena kap po kap u venu).
- Rytelo je obično daje tijekom 2 sata.
- Lijek se daje svaka 4 tjedna.

Koliko lijeka Rytelo ćete dobiti

Preporučena doza je 7,1 mg lijeka Rytelo za svaki kilogram tjelesne mase. Vaš liječnik će odlučiti je li ta doza odgovarajuća za Vas. Ovisno o tome kako reagirate na lijek, Vaš liječnik može:

- prekinuti i ponovo početi infuziju ali sporije,
- odgoditi davanje infuzije i zakazati je za drugi dan,
- smanjiti Vašu dozu
- ili prekinuti liječenje lijekom Rytelo.

Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo ćete biti liječeni lijekom Rytelo.

Lijekovi koji se daju prije liječenja lijekom Rytelo

Najmanje 30 minuta prije svake doze lijeka Rytelo, Vaš liječnik ili medicinska sestra dat će vam lijekove za smanjenje nuspojava uzrokovanih infuzijom (reakcije povezane s infuzijom) – za više informacija pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza” i dio 4 „Moguće nuspojave”.

Ako propustite dozu

Ako propustite ili odgodite termin za primjenu doze lijeka Rytelo, iznimno je bitno da se čim prije dogovorite s liječnikom za drugi termin. Raspored doziranja će se potom nastaviti kako je propisano – svaka 4 tjedna.

Ako ste dobili više lijeka Rytelo nego što ste trebali

Budući da će vam infuziju davati obučeno medicinsko osoblje u zdravstvenoj ustanovi, nije vjerojatno da će doći do predoziranja. Ako se to dogodi, Vaš liječnik ili medicinska sestra će provjeriti imate li nuspojava.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova ovih ozbiljnih nuspojava. **Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć.**

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Niska razina trombocita u krvi (trombocitopenija)
 - što može uključivati sljedeće simptome: lakše stvaranje modrica ili veće krvarenje od očekivanog, pojavu modrica ili nakupljanje krvi (hematom), produženo krvarenje iz posjekotina, krvarenje iz nosa, krv u crijevima, mokraći ili stolici ili crna stolica.
- Niska razina neutrofila u krvi (neutropenija)
 - što može uključivati sljedeće simptome: vrućicu, kašalj, grlobolju, zimicu, osjećaj bolesti ili bilo koji drugi znak infekcije.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Reakcije povezane s infuzijom (neki događaji koji počinju tijekom ili nakon infuzije)
 - koje mogu ali ne moraju biti ozbiljne i mogu uključivati jedno ili više od sljedećih nuspojava: nizak ili vrlo visok krvni tlak; iznenadni nedostatak zraka; nedostatak energije; loše osjećanje; glavobolju; mučninu; povraćanje; proljev; neobično jako znojenje; svrbež ili crvenilo kože; oteklinu; vrućicu; ili bol u nekim dijelovima tijela (poput bolova u prsištu, trbuhu, zglobovima, leđima ili kostima).
- Infekcija u krvotoku (sepsa)

Druge nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjene razine bijelih krvnih zrnaca (leukopenija) – vidljivo na pretragama krvne slike,
- slabost ili opći osjećaj nedostatka energije ili snage (astenija),
- umor,
- glavobolja,
- infekcija mokraćnog sustava,
- povećane razine jetrenih enzima – vidljivo na pretragama krvi.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol u zglobovima
- svrbež kože ili svrbež,
- gubitak svijesti,
- nepravilni ili abnormalno brzi otkucaji srca (fibrilacija atrijsa ili undulacija atrijsa).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rytelo

Rytelo će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Pojednosti čuvanja su:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na naljepnici bočice iza oznake „EXP“.
- Neotvorena bočica: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rytelo sadrži

- Djelatna tvar je imetelstat. Jedna bočica sadrži imetelstat natrij koji odgovara količini od 47 mg ili 188 mg imetelstata. Nakon rekonstitucije, svaki mililitar otopine sadrži 31,4 mg/ml imetelstata.
- Druge pomoćne tvari su natrijev karbonat i/ili kloridna kiselina (za prilagodbu) – pogledajte dio 2, „Rytelo sadrži natrij“.

Kako Rytelo izgleda i sadržaj pakiranja

Rytelo je bijeli do gotovo bijeli ili blago žuti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat). Rytelo se isporučuje u jednodoznoj bočici koja sadrži 47 mg ili 188 mg imetelstata.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka otisnutog na etiketi bočice i kutiji iza oznake „EXP“.

Upute za pripremu, primjenu i rukovanje

Broj bočica koje će se koristiti za jednu dozu ovisit će o tjelesnoj masi bolesnika.

Rytelo se isporučuje kao bijeli do gotovo bijeli ili blago žuti liofilizirani prašak. Rytelo se prije primjene mora rekonstituirati i razrijediti, a namijenjen je samo za intravensku infuziju.

Premedikacija i praćenje reakcija povezanih s infuzijom

Premedikaciju treba primijeniti prije bilo koje doze lijeka Rytelo kako bi se spriječile ili umanjile moguće reakcije povezane s infuzijom. Bolesnici trebaju primiti premedikaciju difenhidraminom (25 do 50 mg) i hidrokortizonom (100 do 200 mg), ili ekvivalentom, najmanje 30 minuta prije doze lijeka Rytelo.

Zbog moguće pojave nuspojava, bolesnici trebaju biti pod nadzorom najmanje jedan sat nakon završetka infuzije. Za zbrinjavanje simptoma vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka.

Rekonstitucija

- Izračunajte dozu lijeka Rytelo (ukupno mg) na temelju tjelesne mase bolesnika (kg):
Tjelesna masa (X kg) x Doza (7,1 mg/kg, osim ako je opravdano smanjenje doze na 5,6 mg/kg ili 4,4 mg/kg).
- Odredite potreban broj bočica lijeka Rytelo. Za postizanje pune doze može biti potrebno više od jedne bočice. Jedna bočica lijeka Rytelo sadrži 47 mg ili 188 mg.
- Izvadite bočice lijeka Rytelo iz hladnjaka. Ostavite bočice da odstoje 10 do 15 minuta (ne duže od 30 minuta) kako bi se zagrijale na sobnu temperaturu od 20 °C do 25 °C prije rekonstitucije.
- Rekonstituirajte svaku bočicu lijeka Rytelo prema jačini i uputama navedenim u nastavku:
 - *Bočica lijeka Rytelo 47 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*
Ubrizgajte 1,8 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) izravno u liofilizirani prašak kako bi se dobio iskoristivi volumen od 1,5 ml. Konačna koncentracija rekonstituirane otopine bit će 31,4 mg/ml po bočici.
 - *Bočica lijeka Rytelo 188 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*
Ubrizgajte 6,3 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) izravno u liofilizirani prašak kako bi se dobio iskoristivi volumen od 6,0 ml. Konačna koncentracija rekonstituirane otopine bit će 31,4 mg/ml po bočici.

Svaka bočica sadrži suvišak kako bi se uračunao gubitak tekućine tijekom pripreme i ekstrakcije rekonstituirane otopine, što rezultira konačnom gore navedenom koncentracijom od 31,4 mg/ml.

- Kako biste izbjegli stvaranje pjene, lagano vrtite svaku bočicu dok se prašak potpuno ne rekonstituiraju (ne duže od 15 minuta). Nemojte testiti.
- Prije razrjeđivanja vizualno provjerite rekonstituiranu otopinu kako biste isključili prisutnost krutih čestica i promjenu boje. Rekonstituirana otopina u svakoj bočici trebala bi izgledati kao bistra do blago zamagljena otopina, bez vidljivih kontaminanata, vidljivih i/ili krutih čestica. Nemojte koristiti u slučaju promjene boje ili prisustva čestica.
- Rekonstituiranu otopinu odmah upotrijebite za pripremu razrijeđene otopine lijeka Rytelo u vrećici za infuziju.

Razrjeđivanje

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potrebne za bolesnika na temelju njegove tjelesne mase.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Tjelesna masa (X kg)} \times \text{Doza (7,1 mg/kg, osim ako je opravdano smanjenje doze na 5,6 mg/kg ili 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentracija razrijeđene otopine)}}$$

- U vrećicu za infuziju od 500 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), dodajte potrebni volumen rekonstituirane otopine. Bacite sav suvišak tekućine koji je ostao u bočici(ama) koji nije potreban za postizanje potrebne doze.
- Lagano preokrenite vrećicu za infuziju najmanje 5 puta kako biste bili sigurni da je rekonstituirana otopina dobro izmiješala. Nemojte protresati vrećicu za infuziju prije primjene.

Čuvanje razrijeđene otopine

- Upotrijebite u roku od 48 sati ako se čuva u hladnjaku pri 2 °C do 8 °C (uključuje ukupno vrijeme od trenutka rekonstitucije do završetka infuzije).
- Upotrijebite u roku od 18 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi pri 20 °C do 25 °C (uključuje ukupno vrijeme od trenutka rekonstitucije do završetka infuzije).
- Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 48 sati na 2 °C do 8 °C ili 18 sati na 20 °C do 25 °C. S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti duže od 24 sata pri 2 °C do 8 °C, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nije obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Način primjene

- Primijenite razrijeđenu otopinu kao intravensku infuziju tijekom 2 sata (tj. 250 ml/h). Ne smije se primjenjivati kao brza intravenska infuzija ili bolus.
- Za smanjene brzine infuzije koje bi mogle biti potrebne zbog reakcija povezanih s infuzijom, vidjeti tablicu u nastavku, kao i dio 4.2, Tablica 3, u sažetku opisa svojstava lijeka.

Prilagodbe brzine primjene zbog reakcija povezanih s infuzijom

Nuspojava	Stupanj težine ^a	Javljanje	Prilagodba liječenja
Reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka)	2. ili 3. stupanj	Prva i druga	- Prekinuti infuziju dok se nuspojave ne povuku ili se intenzitet nuspojava ne smanji na 1. stupanj^a - Ponovno početi s infuzijom uz brzinu infuzije smanjenu za 50 % u odnosu na brzinu primjene prije javljanja nuspojava (tj. 125 ml/h)

1. stupanj: blage; 2. stupanj: umjerene; 3. stupanj: teške

Zbrinjavanje

- Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.