

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rytelo 47 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Rytelo 188 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rytelo 47 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

47 mg imetelstatnak megfelelő imetelstat-nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
31,4 mg imetelstatot tartalmaz feloldást követően 1 ml oldat.

Rytelo 188 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

188 mg imetelstatnak megfelelő imetelstat-nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
31,4 mg imetelstatot tartalmaz feloldást követően 1 ml oldat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér, törtfehér vagy világossárga liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rytelo monoterápaként javallott transzfúziófüggő vérszegénység esetén nagyon alacsony, alacsony vagy közepes kockázatú myelodysplasiás szindrómák (MDS) esetében olyan felnőtt betegeknél, akiknél nem áll fenn izolált 5q delécia (non-del 5q) citogenetikai rendellenesség, és akik nem reagáltak kielégítően vagy nem minősültek alkalmasnak az eritropoetin terápiára (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rytelo-t olyan szakorvosok és egészségügyi szakdolgozók felügyelete mellett kell beadni és figyelemmel kísérni, akik megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a hematológiai betegségekben és azok kezelésében.

Az egyes dózisok beadása előtt teljesvérkép- és májfunkció-vizsgálat végzése javasolt. Ezenkívül az első két dózis beadása után ajánlott hetente ellenőrizni a vörsejtszámot (lásd 4.4 pont).

Fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni a Rytelo első dózisának beadása előtt (lásd 4.6 pont).

Adagolás

A Rytelo ajánlott dózisa 7,1 mg/testtömeg-kg 4 hetente 1 intravénás infúzióban beadva. A Rytelo adását fel kell függeszteni az olyan betegeknél, akiknél nem csökken a vörösvértest- (VVT) transzfúziós terhelés 24 hét kezelés után (6 dózis), vagy ha bármikor elfogadhatatlan toxicitás jelentkezik.

Premedikáció a lehetséges infúzióval összefüggő reakciók miatt

Premedikációt kell végezni (25–50 mg) difenhidraminnal és (100–200 mg) hidrokortizonnal, vagy ennek ekvivalensével, legalább 30 perccel a Rytelo dózis beadása előtt. A premedikációt a Rytelo valamennyi dózisa előtt el kell végezni az infúzióval összefüggő, potenciális nemkívánatos reakciók megelőzése vagy csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

A dózis módosítása

A 3. fokú és 4. fokú mellékhatások esetében javasolt dóziscsökkentéseket az 1. táblázat tartalmazza.

A 3. és 4. fokú mellékhatások kezeléséhez az adagolás késleltetésére, dóziscsökkentésre, illetve a kezelés felfüggesztésére lehet szükség, ezek a 2., a 3. és a 4. táblázatban vannak megadva. A Rytelo-kezelést véglegesen abba kell hagyni, ha a beteg nem tolerálja a legalacsonyabb, 4,4 mg/ttkg-os dózist.

1. táblázat: Javasolt dóziscsökkentés valamennyi 3. és 4. fokú mellékhatás esetén

Dóziscsökkentés	Aktuális dózis	Csökkentett dózis
Első dóziscsökkentés	7,1 mg/ttkg	5,6 mg/ttkg
Második dóziscsökkentés	5,6 mg/ttkg	4,4 mg/ttkg

3. és 4. fokú hematológiai mellékhatások

A Rytelo adását el kell halasztani, ha az abszolút neutrofilszám kevesebb mint $1,0 \times 10^9/l$, vagy a vérlemezkeszám alacsonyabb mint $50 \times 10^9/l$. Az adagolást a 2. táblázat szerint kell módosítani.

1. táblázat: A 3. és 4. fokú hematológiai mellékhatások miatt szükségessé váló dózismódosítások

Mellékhatás	Súlyossági fokozat ^{a, b}	Előfordulás	A kezelés módosítása
Thrombocytopenia (lásd 4.4 és 4.8 pont)	3. fokú	első	• Halassza el a kezelést, amíg a vérlemezkeszám el nem éri az $50 \times 10^9/l$ értéket. • Ugyanazzal a dózissal kezdje újra.
		második és harmadik	• Halassza el a kezelést, amíg a vérlemezkeszám el nem éri az $50 \times 10^9/l$ értéket. • Eggyel alacsonyabb dózisszinten kezdje újra.
	4. fokú	első és második	• Halassza el a kezelést, amíg a vérlemezkeszám el nem éri az $50 \times 10^9/l$ értéket. • Eggyel alacsonyabb dózisszinten kezdje újra.
Neutropenia (lásd 4.4 és 4.8 pont)	3. fokú	első	• Halassza el a kezelést, amíg az abszolút neutrofilszám el nem éri az $1,0 \times 10^9/l$ értéket. • Ugyanazzal a dózissal kezdje újra.
		második és harmadik	• Halassza el a kezelést, amíg az abszolút neutrofilszám el nem éri az $1,0 \times 10^9/l$ értéket. • Eggyel alacsonyabb dózisszinten kezdje újra.
	4. fokú	első és második	• Halassza el a kezelést, amíg az abszolút neutrofilszám el nem éri az $1,0 \times 10^9/l$ értéket. • Eggyel alacsonyabb dózisszinten kezdje újra.

^a A súlyosság a National Cancer Institute (NCI, Nemzeti Rákellenes Intézet) Mellékhatásokra vonatkozó Közös Terminológiai Kritériumainak (CTCAE) 4.03-as verziója alapján került meghatározásra.

^b 3. fokú: súlyos; 4. fokú: életveszélyes

Nem hematológiai mellékhatások

Az adagolás infúzióval összefüggő reakciók miatt szükséges módosításait a 3. táblázat ismerteti.

3. táblázat: Az adagolás az infúzióval összefüggő reakciók miatt szükséges módosításai

Mellékhatás	Súlyossági fokozat ^{a, b}	Előfordulás	A kezelés módosítása
Infúzióval összefüggő reakciók (lásd 4.4 és 4.8 pont)	2. vagy 3. fokú	első és második	- Függeszse fel az infúziót a mellékhatások megszűnéséig, vagy amíg azok erőssége 1. fokúra nem csökken^b - Az infúziót a mellékhatások jelentkezése előtti cseppszám 50%-án kell újraindítani (pl. 125 ml/óra)
		harmadik	2. fokú mellékhatások esetén állítsa le az infúziót. A tervezett következő dózis beadásának időpontjában megfontolandó az újraindítás. 3. fokú mellékhatás esetén állítsa le a kezelést.
	4. fokú	első	- Állítsa le az infúziót. - Szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni, és abba kell hagyni a kezelést.

^a A súlyosság az NCI CTCAE 4.03-as verziója alapján került meghatározásra.

^b 1. fokú: enyhe; 2. fokú: közepesen súlyos; 3. fokú: súlyos; 4. fokú: életveszélyes

Az adagolás egyéb gyógyszer mellékhatás, beleértve az emelkedett májfunkciós értékek miatt szükséges módosításait a 4. táblázat ismerteti.

4. táblázat: Az adagolás nem hematológiai mellékhatások miatt szükséges módosításai

Mellékhatás	Súlyossági fokozat ^{a, b}	Előfordulás	A kezelés módosítása
Egyéb gyógyszer-mellékhatások, beleértve az emelkedett májfunkciós értékeket is (lásd 4.8 pont)	3. vagy 4. fokú	első és második	- Halassza el a kezelést, amíg a mellékhatások erőssége 1. fokúra^b vagy a kiinduláskor jellemző fokúra nem csökken. - Eggyel alacsonyabb dózisszinten kezdje újra.

^a A súlyosság az NCI CTCAE 4.03-as verziója alapján került meghatározásra.

^b 1. fokú: enyhe, 3. fokú: súlyos; 4. fokú: életveszélyes

Kihagyott dózisok

Amennyiben egy tervezett dózis kimaradt, a lehető leghamarabb be kell adni a Rytelo-t a betegnek, és az adagolást a kezelőorvos által előírt módon kell folytatni, az egyes dózisok között 4 hetes szünetet tartva.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra idős (legalább 65 éves) betegeknél.

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin clearance [CrCL] 30-tól legfeljebb 90 ml/perc-ig). Nem áll rendelkezésre elegendő adat a

súlyos vesekárosodásban (CrCL 15 – < 30 ml/perc) vagy a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan, ami alátámaszthatná a dózismódosítást (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe, illetve közepesen kóros májfunkciós értékekkel rendelkező betegeknél (összbilirubin $\leq$ a normál érték felső határa (upper limit of normal, [ULN]) és glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT vagy ASAT] > ULN vagy összbilirubin > 1–1,5× ULN (1. fokú) és bármilyen GOT) vagy (összbilirubin > 1,5–3× ULN [2. fokú] és bármilyen GOT). Nem áll rendelkezésre elegendő adat a súlyos májkárosodással kapcsolatosan (összbilirubin > 3× ULN [3. fokú] és bármilyen GOT), ami alátámaszthatná a dózismódosítást (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Rytelo biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták a legalább 28 napos és a 18. életévüket be nem töltött gyermekeknél és serdülőknél. Nem állnak rendelkezésre adatok.

A Rytelo-nak nincs 28 naposnál fiatalabb csecsemők kezelésére vonatkozó javallata.

Az alkalmazás módja

A Rytelo intravénásan alkalmazandó.

A Rytelo kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

A Rytelo-t intravénás infúzióként történő beadása előtt egészségügyi szakember felügyelete mellett fel kell oldani és aszeptikus technikát alkalmazva fel kell hígítani.

Az intravénás infúziót 2 óra alatt kell beadni (azaz 250 ml/órás áramlási sebességgel). Az esetleges infúzióval összefüggő reakciók miatt szükséges kisebb infúziós sebességet lásd a 3. táblázatban a 4.2 pontban. Nem adható gyors intravénás vagy bolus injekcióban.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Thrombocytopenia

A Rytelo-kezelés során thrombocytopeniáról, beleértve újonnan jelentkező vagy súlyosbodó 3. fokú vagy 4. fokú thrombocytopeniáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Teljesvérkép-vizsgálatot kell végezni a Rytelo minden egyes dózisa előtt, az első két dózis beadása után hetente, továbbá 3. fokú és 4. fokú thrombocytopenia esetén, vagy amennyiben az klinikailag indokolt. A 3. és 4. fokú thrombocytopeniában szenvedő betegeket elővigyázatosságból a vérzéses események szempontjából figyelemmel kell kísérni. Mérlegelni kell a vérlemezke-transzfúzió szükségességét, amennyiben az klinikailag szükséges. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy bármilyen véraláfutást vagy vérzést azonnal jelenteniük kell. A következő dózist el kell halasztani, és a kezelést ugyanazzal vagy csökkentett dózissal kell folytatni az ajánlás szerint (lásd 4.2 pont).

Neutropenia

A Rytelo-kezelés során neutropeniáról, beleértve újonnan jelentkező vagy súlyosbodó 3. fokú vagy 4. fokú lázas neutropeniáról számoltak be (lásd 4.8 pont), illetve lázas neutropenia előfordulásáról

számoltak be. Teljesvérkép-vizsgálatot kell végezni a Rytelo minden egyes dózisa előtt, az első két dózis beadása után hetente, továbbá bármilyen 3. fokú és a 4. fokú neutropenia esetén. A 3. és 4. fokú neutropeniában szenvedő betegeknél elővigyázatosságból figyelemmel kell kísérni a fertőzéseket, a sepsis-t is beleértve. Granulocytakolónia-stimuláló faktorokat és antiinfekciós kezelést kell alkalmazni, amennyiben klinikailag indokolt. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy azonnal jelenteniük kell a neutropenia bármely jelét és tünetét, mint például a lázat vagy a fertőzést. A következő dózist el kell halasztani, és a kezelést ugyanazzal vagy csökkentett dózissal kell folytatni az ajánlás szerint (lásd 4.2 pont).

Infúzióval összefüggő reakciók

Infúzióval összefüggő reakciókról számoltak be a Rytelo-kezelés ideje alatt, amelyek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak (lásd 4.8 pont). A leggyakoribb tünet a fejfájás és a hátfájás volt. Az egyéb jelentős mellékhatások a következők voltak: 3. fokú hypotensio, hypertensio, hypertensív crisis és nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom. A betegek rendszerint az infúzió beadása alatt vagy röviddel az infúzió végét követően tapasztaltak infúzióval összefüggő reakciókat.

A betegeknél legalább 30 perccel a Rytelo beadása előtt premedikációt kell alkalmazni az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentésére (lásd 4.2 pont). A betegeknél figyelemmel kell kísérni a mellékhatásokat legalább az infúzió beadását követő egy órán keresztül.

Az infúzióval összefüggő reakciókat szupportív terápiával kell kezelni, és mérlegelni kell az infúzió szüneteltetését, az infúzió sebességének csökkentését vagy a kezelés leállítását a mellékhatások súlyossága és előfordulási gyakorisága alapján a vonatkozó ajánlásoknak megfelelően (lásd 4.2 pont).

Embryofoetalis toxicitás

Az állatkísérletek eredménye szerint a Rytelo, amennyiben várandós nőknek adják, károsíthatja az embriót/magzatot. Imetelstat adása vemhes egereknek és nyulaknak az organogenezis során az ajánlott klinikai dózis által elérhető humán expozíció legalább 3,4-szeresének megfelelő anyai expozíció (AUC) esetén az embrió/magzat elhalálását okozta (lásd 5.3 pont).

A várandós nők figyelmét fel kell hívni a magzatra esetlegesen gyakorolt kockázatra. A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Rytelo-kezelés alatt és a Rytelo utolsó dózisát követően további 1 hétig (lásd 4.6 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

Ez a gyógyszer 35 mg nátriumot tartalmaz dózisonként (egy 80 kg testtömegű beteg dózisa esetén), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,8%-ának felnőtteknél.

További nátrium kerül beadásra a feloldáshoz használt nátrium-tartalmú oldattal (lásd 6.6 pont). Ezt figyelembe kell venni a beteg valamennyi forrásból származó teljes napi nátriumbevitelét illetően.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Humán interakciós vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.2 pont).

Az *in vitro* imetelstat a beadásának napján elért koncentrációban gátolja a BCRP-t, az OAT1-et, az OATP1B1-et és az OATP1B3-at. Egy együtt adott szubsztrát emelkedett plazmakoncentrációját okozó interakció kockázata csökken az imetelstat plazmakoncentrációjának gyors csökkenésével, és az adagolási időközt követő napokon valószínűleg nem releváns.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes nők terhességi státuszát tisztázni kell a Rytelo-kezelés megkezdése előtt (lásd 4.2 pont).

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Rytelo-kezelés alatt és a kezelést követően még 1 hétig.

Terhesség

Nem áll rendelkezésre adat az imetelstat terhes nőknél való alkalmazására vonatkozóan. Az állatkísérletek szerint az imetelstat az embrió vagy a magzat elvesztését okozhatja (lásd 5.3 pont). Az imetelstat alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az imetelstat kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Nem állnak rendelkezésre adatok arra vonatkozóan, hogy az imetelstat kiválasztódik-e az anyatejbe, illetve milyen hatással van a szoptatott gyermekekre vagy a tejelválasztásra. Az anyatejjel táplált gyermek vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Az anyatejjel táplált gyermekekre esetlegesen gyakorolt ártalmas hatásai miatt a nők figyelmét fel kell hívni, hogy a Rytelo-kezelés ideje alatt és az utolsó dózist követő további 1 hétig ne szoptassanak.

Termékenység

Az állatkísérletek szerint az imetelstat károsíthatja a szaporodóképes nőtények termékenységét (lásd 5.3 pont). Nem állnak rendelkezésre humán adatok az imetelstat a termékenységre vonatkozó hatásait illetően.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rytelo kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kezelés alkalmazását követően e tevékenységek végzése során csökkenhet a reakciókészség az asthenia és az infúzióval összefüggő reakciók, úgymint a rossz közérzet, mellkasi fájdalom és a hipertensív crisis miatt (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy legyenek óvatosak, amíg a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességüket befolyásoló tünetek fennállnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rytelo alkalmazása során előforduló leggyakoribb mellékhatás a thrombocytopenia (94%), a leukopenia (93%), a neutropenia (92%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT/AAST) (48%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT/ALAT) (42%), az emelkedett alkalikus-foszfátáz-szint (ALP) (41%), az asthenia (26%) és a fejfájás (16%) voltak.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás (legalább 3. fokú) a neutropenia (69%) és a thrombocytopenia (63%) voltak.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás a sepsis (1,7%), a húgyúti fertőzés (1,7%), a pitvarfibrillatio (1,1%), a nyelőcső-varixok vérzése (1,1%), az ájulás (1,1%) és a thrombocytopenia (1,1%) voltak.

A kezelés mellékhatás miatti felfüggesztésének gyakorisága 13% volt. A leggyakoribb mellékhatás, ami a kezelés felfüggesztéséhez vezetett a thrombocytopenia (6,3%) és a neutropenia (6,3%) volt.

A mellékhatás miatti dóziscsökkentés vagy dóziskésleltetés gyakorisága 65% volt. Az adagolás módosításához vagy felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb mellékhatás a neutropenia (51%) és a thrombocytopenia (45%) volt.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisága a klinikai vizsgálatokból származó összevont adatokon alapulnak, mely klinikai vizsgálatokat 175 olyan beteg bevonásával végezték, akiknél alacsony–közepesen súlyos-1-es kockázatú volt az MDS, transzfúziófüggő anaemia állt fenn, és vagy relapszusuk volt, vagy rezisztensek voltak vagy nem voltak alkalmasak az ESA-kezelésre, és az imetelstattal az ajánlott dózisban kezelték őket. A betegeket átlagosan 7,8 hónapig kezelték a Rytelo-val.

A mellékhatások az 5. táblázatban a MedDRA szervrendszeri besorolás és az egyes szervrendszeri kategóriákon belüli gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakciókkal kezdve.. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokban a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek felsorolásra.

5. táblázat: Mellékhatások az alacsony–közepesen súlyos-1 kockázatú MDS-es, Rytelo-val kezelt betegeknél a II. és III. fázisú MDS3001 vizsgálatban

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság (minden súlyossági fok)	Minden súlyossági fok (N = 175)	≥ 3 . fokú (N = 175)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Húgyúti fertőzés ^a	Nagyon gyakori	12%	2,3%
	Sepsis ^b	Gyakori	4,0%	4,0%
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia ^c	Nagyon gyakori	94%	63%
	Neutropenia ^c	Nagyon gyakori	92%	69%
	Leukopenia ^c	Nagyon gyakori	93%	56%
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Infúzióval összefüggő reakciók ^d	Gyakori	8,6%	3,4%
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori	16%	1,7%
	Syncope ^e	Gyakori	4,6%	1,7%
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pitvarfibrillatio ^f	Gyakori	3,4%	1,1%
Érbetegségek és tünetek	Haematoma	Gyakori	5,7%	0,6%
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis	Gyakori	5,1%	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastrointestinalis vérzés ^g	Gyakori	6,3%	1,7%

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság (minden súlyossági fok)	Minden súlyossági fok (N = 175)	≥ 3. fokú (N = 175)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Aszpartát-aminotranszferáz emelkedett ^c	Nagyon gyakori	48%	2,3%
	Alanin-aminotranszferáz emelkedett ^c	Nagyon gyakori	42%	4,0%
	Alkalikus foszfatáz emelkedett ^c	Nagyon gyakori	41%	0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Viszketés	Gyakori	5,1%	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Gyakori	6,9%	0
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haematuria	Gyakori	4,6%	1,1%
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia ^h	Nagyon gyakori	26%	0,6%

^a A húgyúti fertőzés a húgyúti fertőzést, az Escherichia által okozott húgyúti fertőzést és a cystitist foglalja magába.

^b A sepsis magába foglalja a sepsist, az Enterococcusok által okozott sepsist, az Escherichia-sepsist, a neutropeniás sepsist és az urosepsist.

^c Thrombocytopenia (csökkent vérlemezkeszám), neutropenia (csökkent neutrofilszám), leukopenia (csökkent fehérvérsejtszám), emelkedett GOT, emelkedett ALP és emelkedett GPT a laboratóriumi értékek alapján.

^d Az infúzióval összefüggő reakciók a következőket foglalják magukba: abdominális fájdalom, felső abdominális fájdalom, arthralgia, asthenia, hátfájás, csontfájdalom, mellkasi fájdalom, hasmenés, diszkomfort, légszomj, bőrpír, arcpiír, fejfájás, hyperhidrosis, hypertensio, hypertensív crisis, hypotensio, rosszullet, rossz közérzet, hányinger, nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom, perifériás oedema, palmaris erythema, viszketés, láz, gerincfájdalom, csalánkiütés és hányás. Kizárólag az infúzióval kapcsolatban állónak ítélt események kerültek felsorolásra.

^e Az ájulás az eszméletvesztést, az ájulás előtti állapotot és az ájulást foglalja magába.

^f A pitvarfibrillatio a pitvarfibrillatiót és a pitvari fluttert foglalja magába.

^g A gyomor-bélrendszeri vérzés az anális vérzést, a gyomorvérzést, a gyomor-bélrendszeri vérzést, a haematochesiát, az aranyeres vérzést, a bélvérzést, a rectalis vérzést és a nyelőcső-varixok vérzését foglalja magába.

^h Az asthenia a gyengeséget és a kimerültséget foglalja magába.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Thrombocytopenia

Thrombocytopenia az imetelstatot kapó betegek 94,3%-ánál jelentkezett. A 3. fokú és 4. fokú thrombocytopenia előfordulási gyakorisága 62,9% volt. A legalább 3. fokú vagy annál súlyosabb mellékhatások első megjelenéséig eltelt idő mediánja 5 (tartomány: 1,7; 89,7) hét volt. A legalább 3. fokú vagy annál súlyosabb thrombocytopenia megjelenéséig eltelt idő mediánja 1,4 (tartomány: 0,1; 15,0) hét volt (lásd 4.2 és 4.4 pont). A kezeléssel összefüggő, bármilyen súlyossági fokú thrombocytopenia a betegek 24,6%-ánál vezetett dóziscsökkentéshez, illetve a betegek 44,6%-ánál vezetett a kezelési ciklus elhalasztásához. A kezelést véglegesen a betegek 6,3%-ánál hagyták abba.

Neutropenia

Neutropenia az imetelstatot kapó betegek 92,0%-ánál jelentkezett. A 3. fokú és 4. fokú neutropenia előfordulási gyakorisága 69,1% volt. A legalább 3. fokú vagy annál súlyosabb neutropenia első

megjelenéséig eltelt idő mediánja 4,3 (tartomány: 1,0; 118,6) hét volt. A legalább 3. fokú vagy annál súlyosabb neutropenia fennállásának medián időtartama 2,0 (tartomány: 0,0; 16,7) hét volt (lásd 4.2 és 4.4 pont). A kezeléssel összefüggő, bármilyen súlyossági fokú neutropenia a betegek 36,6%-ánál vezetett dóziscsökkentéshez, illetve a betegek 50,3%-ánál vezetett a kezelési ciklus elhagyásához. A kezelést véglegesen a betegek 6,3%-ánál hagyták abba.

Infúzióval összefüggő reakciók

Infúzióval összefüggő reakciók az imetelstatot kapó betegek 8,6%-ánál jelentkeztek. A 3. fokú és 4. fokú, infúzióval összefüggő reakciók előfordulási gyakorisága 3,4% volt. Az infúzióval összefüggő reakciók általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A leggyakoribb infúzióval összefüggő reakció a fejfájás (3,4%) és a hátfájás (2,3%) volt. Az egyéb jelentős, infúzióval összefüggő reakciók 3. fokúak voltak, úgymint hypotensio (0,6%), a hypertensio (0,6%), hypertensiv crisis (0,6%) és nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom (0,6%). Az infúzióval összefüggő reakciók rendszerint az infúzió beadása közben vagy röviddel azután jelentkeztek (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az infúzióval összefüggő reakciók a betegek 0,6%-ánál dóziscsökkentéshez vagy a kezelési ciklus késleltetéséhez, illetve a betegek 5,7%-ánál az infúzió átmeneti szüneteltetéséhez vagy leállításához vezettek. A kezelést véglegesen a betegek 0,6%-ánál hagyták abba.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Emelkedett GOT az imetelstatot kapó betegek 48,0%-ánál, emelkedett GPT az imetelstatot kapó betegek 41,7%-ánál, illetve emelkedett ALP az imetelstatot kapó betegek 41,1%-ánál fordult elő. A 3. fokú és 4. fokú események előfordulási gyakorisága 2,3%, 4,0% és 0% volt. A legalább 3. fokú vagy annál súlyosabb mellékhatások első megjelenéséig eltelt idő mediánja 30,4 (tartomány: 25,9; 63,1) hét volt az emelkedett GOT, és 32,0 (tartomány: 1,0; 84,1) hét az emelkedett GPT esetében. A 3. fokú vagy annál súlyosabb események átlagos időtartama 1,2 (tartomány: 0,4; 2,4) hét volt az emelkedett GOT, illetve 1,5 (tartomány: 0,7; 4,0) hét az emelkedett GPT esetében. A bármilyen súlyosságú, kezeléssel összefüggő események az emelkedett GOT esetében a betegek 1,7%-ánál, illetve az emelkedett GPT esetében a betegek 0,6%-ánál vezettek a kezelési ciklus késleltetéséhez. Egyik esemény sem vezetett a kezelés leállításához.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás vagy helytelen (úgymint gyors intravénás vagy bolus injekcióban való) beadás esetén a betegeket monitorozni kell, hogy jelentkeznek-e bármilyen mellékhatásra utaló jel vagy tünet, és megfelelő tüneti kezelést és standard szupportív ellátást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX80

Hatásmechanizmus

Az imetelstat egy oligonukleotid telomerázgátló, ami a humán telomeráz (hTR) RNS-komponensének azon templát régiójához kötődik, ami megakadályozza a telomerkötődést.

Ismert, hogy a telomerázaktivitás és a humán telomeráz reverz transzkriptáz (hTERT) RNS-expressziója jelentősen emelkedett MDS-ben, a malignus őssejtekben és progenitorsejtekben. Az imetelstat-kezelés a telomer hosszának rövidüléséhez, a rosszindulatú őssejtek és progenitorsejtek proliferációjának gátlásához és a rosszindulatú klónok csökkenését eredményező apoptotikus sejthalál indukciójához vezet.

Farmakodinámiai hatások

Immunogenitás

Az ajánlott adagolással végzett imetelstat-kezelés során gyógyszerellenes antitesteket (anti-drug antibodies, ADA) mutattak ki a vizsgálatban résztvevők 17%-ánál. Az antitestek farmakokinetikára, hatásosságra vagy biztonságosságra gyakorolt hatására utaló bizonyítékot nem figyeltek meg, azonban a rendelkezésre álló adatok még korlátozottak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az imetelstat hatásosságát a III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus IMerge (MDS3001) vizsgálatban értékelték 178 felnőtt, a Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer (International Prognostic Scoring System, IPSS) szerint alacsony–közepesen súlyos-1 kockázatú, transzfúziófüggő (≥ 4 egység vörösvértestre [VVT] volt szükségük 8 héten keresztül a randomizálást megelőző 16 hét során) MDS-betegnél. A vizsgálatba való bevonás feltétele a WHO 2008-as osztályozásán alapuló MDS diagnózis volt. Azokat a betegeket lehetett bevonni a vizsgálatba, akik nem reagáltak vagy már nem reagáltak megfelelően az erythropoesis-stimuláló gyógyszerekre (ESA), illetve akik nem voltak alkalmasak az ESA-kezelésre, és akiknek legalább $1,5 \times 10^9/l$ volt az összehemoglobin-számuk, és legalább $75 \times 10^9/l$ volt a vérlemezkeszámuk. Kizárták azokat a betegeket, akiknek 5q deléció (del5q) citogenetikai rendellenessége volt, illetve akiket korábban lenalidomiddal vagy hipometiláló szerekkel kezeltek.

A résztvevőket 2:1 arányban randomizálták a 4 hetente 2 órán át intravénás infúzióban 7,1 mg/ttkg dózisban imetelstatot ($n = 118$) vagy a placebo (n = 60) kapó csoportba a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy a vizsgálatból való kilépésig. A randomizálást az előzetes VVT transzfúziós terhelés és az IPSS kockázati csoport alapján rétegezték. A betegeket az infúzióval összefüggő reakciók enyhítése érdekében előzetesen antihisztaminnal és kortikoszteroiddal kezelték. A dóziskésleltetéseket és a dóziscsökkentéseket a 3. fokú és a 4. fokú toxicitások esetében, amelyeket a következő ütemezett dózisok alkalmával figyeltek meg, az adott dózismódosítások alapján értékelték (lásd 4.2 pont). Minden beteg szupportív terápiában részesült, ami VVT-transzfúziót is magába foglalt.

A vizsgálatba bevont 178 páciens 62%-a volt férfi és 80%-a fehérbőrű. Az életkor mediánja 72 év volt (tartomány: 39–87 év); a betegek 20%-a (36/178) volt 65 év alatti, 47%-a (84/178) legalább 65 éves, de 75 évesnél fiatalabb, és 33%-a (58/178) 75 éves vagy idősebb. Összesen 118 beteg kapott imetelstatot átlagosan 7,8 hónapig (tartomány: 0,03–32,5 hónap) és 59 beteg kapott placebo átlagosan 6,5 hónapig (tartomány: 0,03–26,7 hónap). Az utánkövetési idő mediánja 19,5 hónap volt (tartomány: 1,4–36,2) az imetelstat-csoportban és 17,5 hónap (tartomány: 0,7–34,3) a placebo-csoportban. A betegség fő kiinduláskori jellemzőit a hatásossági populációban a 6. táblázat szemlélteti.

6. táblázat: A betegség jellemzői kiinduláskor MDS-ben szenvedő betegeknél a III. fázisú MDS3001 vizsgálatban

A betegség jellemzői	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Az eredeti diagnózis óta eltelt idő		
évek (medián)	3,5	2,8
ECOG pontszám (0, 1, 2), n (%)		
0: Tünetmentes	42 (35,6)	21 (35)
1: Tünetes, teljesen ambuláns	70 (59,3)	39 (65)
2: Tünetes, a nap kevesebb mint 50%-át tölti ágyban	6 (5,1)	0
IPSS kockázati besorolás, n (%)		
Alacsony	80 (67,8)	39 (65)
Közepesen súlyos-1	38 (32,2)	21 (35)
Korábbi VVT transzfúziós terhelés^a, n (%)		
4–6 egység	62 (52,5)	33 (55)
> 6 egység	56 (47,5)	27 (45)
WHO osztályozás (2008), n (%)		
RS+ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Hiányzik	1 (0,8)	0
Kiinduláskori szérum-eritropoetin (EPO), n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Hiányzik	5 (4,2)	2 (3,3)
Korábbi ESA-alkalmazás, n (%)		
Igen	108 (91,5)	52 (86,7)
Nem	10 (8,5)	8 (13,3)

Rövidítések: ECOG = Eastern cooperative oncology group (Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport); ESA = erythropoiesis-stimulating agent (eritropoiesist stimuláló szer); IPSS = Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer; MDS = Myelodysplastic syndromes (myelodysplasiás szindrómák); RS+ = ring sideroblast positive (gyűrűs szideroblaszt pozitív); RS- = ring sideroblast negative (gyűrűs szideroblaszt negatív); WHO = World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet).

^a A korábbi VVT transzfúziós terhelés a randomizálást megelőző 16 hét 8 hetes időszakában transzfundált VVT-egységek maximális számaként lett meghatározva.

^b Az RS+ a következőket foglalja magába: refrakter anaemia gyűrűs szideroblasztokkal (RARS)/refrakter cytopenia több sejtvonalat érintő diszpláziával és ≥ 15% gyűrűs szideroblaszt (RCMD-RS).

^c Az RS- a következőket foglalja magába: egyebek.

A hatásosságot annak alapján határozták meg, hogy hány beteg ért el 8 hetes és 24 hetes vörösvértest-transzfúziómentességet (VVT-TI). A VVT-TI a VVT transzfúzió(k) hiányát jelenti bármely folyamatos 8 hetes (56 napos) és bármely folyamatos 24 hetes (168 napos) időszakban, függetlenül attól, hogy a kezelést felfüggesztették-e vagy azt követően alkalmaztak-e rákellenes terápiát (kezelési irányelv-stratégia). A hatásossági eredményeket a 7. táblázat összegzi.

7. táblázat: Hatásossági eredmények a III. fázisú MDS3001 vizsgálatban

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
≥ a 8 hetes VVT TI aránya az első 24 hét alatt ^a		
≥ 8 hetes VVT TI, n (%) 95%-os CI a válaszadási arány tekintetében (%) ^b	36 (30,5) (22,4; 39,7)	6 (10,0) (3,8; 20,5)
%-os különbség (95%-os CI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-érték ^d	0,002	
≥ a 24 hetes VVT TI aránya az első 48 hét alatt ^a		
≥ 24 hetes VVT TI, n (%) 95%-os CI a válaszadási arány tekintetében (%) ^b	30 (25,4) (17,9; 34,3)	2 (3,3) (0,4; 11,5)
%-os különbség (95%-os CI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-érték ^d	< 0,001	

CI = konfidenciaintervallum; VVT = vörösvértest; TI = transzfúziómentes időszak.

^a TI függetlenül a kezelés abbahagyásától és az azt követő rákellenes terápia alkalmazásától (kezelési irányelv-stratégia).

^b A 95%-os CI a válaszadási arány tekintetében az exact Clopper-Pearson konfidenciaintervallum alapján.

^c A 95%-os CI a Wilson pontozási rendszer szerinti különbség esetében.

^d A p-érték a Cochran Mantel-Haenszel teszten alapul, amit a megelőző VVT transzfúziós terhelés (≤ 6 vs. > 6 egység VVT) és az IPSS kockázatscsoport (alacsony vagy közepesen súlyos-1) alapján rétegezték.

A legalább 8 hetes VVT TI időtartamának medián értéke 51,6 hét volt, és a haemoglobin- (Hb) emelkedés mediánja a leghosszabb VVT TI időszak alatt 3,55 g/dl volt az imetelstatra reagáló betegeknel.

Az imetelstat-kezelés hatása a VVT-TI ≥ 8 hét esetében megegyezett a betegség jellemzőinek valamennyi klinikai szempontból releváns alcsoportjában, ideértve a gyűrűs szideroblasztokkal nem rendelkező betegeket is.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál eltekint a Rytelo myelodysplasiás szindrómák, beleértve a juvenilis mielomonocitás leukémia esetében végzett vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az imetelstatot intravénás infúzióban adják be. Más alkalmazási módokkal nem végeztek vizsgálatot.

Olyan MDS-ben szenvedő vizsgálati alanyoknál, akik 7,1 mg/ttkg imetelstatot tartalmazó intravénás infúziót kaptak 2 órán keresztül, a maximális koncentráció (C_{max}) mértani középértéke (variációs együttható [CV] %) a plazmában 89,5 mcg/ml (27,3%) volt, és a csúskoncentrációkat az infúzió vége felé figyelték meg. A C_{max} -érték alapján az imetelstat nem akkumulálódik az egyes kezelési ciklusok között a 4 hetenkénti adagolást követően az MDS-es betegeknel.

Eloszlás

Az imetelstat kötődése a humán plazmafehérjéhez 94% volt.

Biotranszformáció

Az imetelstatot valószínűleg a szöveti nukleázok bontják kisebb egységekre.

Elimináció

Az imetelstat látszólagos felezési idejének geometriai átlaga (CV%) a plazmában körülbelül 4,9 óra (43,2%) az MDS-es betegeknél 7,1 mg/ttkg dózis beadását követően.

Linearitás/nonlinearitás

Az imetelstat plazma AUC_{0-24h}-értéke az adagolással arányosnál nagyobb mértékben növekszik a 0,4 és a 11,0 mg/ttkg közötti dózistartományban.

Különleges betegcsoportok

Nincsenek adatok az imetelstat farmakokinetikájára vonatkozóan a különleges betegcsoportokban.

Az MDS-ben szenvedő vizsgálati alanyok közül, akik imetelstatot kaptak az MDS3001 vizsgálatban, a májfunkciós vizsgálat alapján (NCI-ODWG) 31 vizsgálati alany volt enyhén kóros a májfunkciója (összbilirubin $\leq$ ULN és GOT $>$ ULN, vagy összbilirubin $>$ 1–1,5 $\times$ ULN [1. fok] és bármilyen GOT), 17 vizsgálati alany volt közepesen súlyos májfunkciós eltérései (összbilirubin $>$ 1,5–3 $\times$ ULN [2. fok] és bármilyen GOT) és 2 alany volt súlyos májfunkciós eltérései (összbilirubin $>$ 3 $\times$ ULN [3. fok] és bármilyen GOT).

A creatinine clearance (CrCL) alapján 42 alany volt enyhe vesekárosodása (CrCL 60– $<$ 90 ml/perc), 39 alany volt közepesen súlyos vesekárosodása (CrCL 30– $<$ 60 ml/perc), illetve 1 alany volt súlyos vesekárosodása (CrCL 15– $<$ 30 ml/perc).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

6 hónapos egereken és 9 hónapos majmokon végzett vizsgálatokban a máj és a vese tömegének dózisarányos növekedését figyelték meg. A mikroszkópikus elemzés enyhe, illetve közepesen súlyos májváltozásokat (gyulladásos sejtgócok, a Kupffer-sejtek számának növekedése, pigmentlerakódás, teleangiectasia) és veseelváltozásokat (mesangiális megvastagodás, glomerulonephritis/sclerosis, szövetközi lerakódás, a vesetubulusok vérzése, kóros üledék) mutatott. Ezek az elváltozások teljesen megszűntek vagy csökkent a súlyosságuk a 8–14 hetes kezelésmentes időszak után. A máj- és vesefunkciós paraméterekben nem voltak jelentős eltérések. Ezekben a vizsgálatokban a megfigyelhető káros hatást nem okozó szintet (no observed adverse effect level [NOAEL]) egereknél és a legmagasabb, nem súlyosan toxikus dózist (HNSTD) majmoknál annak a legmagasabb beadott dózistak definiálták, ami az ajánlott klinikai dózis által elérhető humán expozíciónál 2,4-szer, illetve 28,1-szer nagyobb expozíciót okozott.

Karcinogenitás

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a imetelstattal.

Genotoxicitás

Az imetelstat nem mutatott genotoxikus potenciált az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatokban.

Termékenység

A szaporítószervekre gyakorolt hatások értékelése a krónikus ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban azt mutatja, hogy fennáll a női termékenység károsodásának lehetősége. A méhnyálkahártya

sorvadását figyelték meg a 9 hónapon keresztül hetente egyszer 14,1 mg/ttkg dózist kapó majmokban, (az AUC alapján) közepes mértékű expozíciónál, ami hozzávetőlegesen a 20-szorosa az ajánlott klinikai dózis által elérhető humán expozíciónak. Ez a hatás visszafordítható volt egy 14 hetes gyógyulási időszakot követően.

Nem figyeltek meg durva vagy szövettani elváltozásokat a hím szaporító szervek szöveteiben a krónikus ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban (legfeljebb 18,8 mg/ttkg egereknél és 14,1 mg/ttkg majmokban), olyan átlagos expozíciókkal (az AUC alapján), amelyek az ajánlott dózis által elérhető humán expozíció 2,4-szerese (egér) és 28,1-szerese (majom) voltak.

Embryofoetalis fejlődés

Az embryofoetalis fejlődési toxicitási vizsgálatokban 4,7; 14,1; illetve 28,2 mg/ttkg-os dózisokat adtak vemhes egereknek és nyulaknak az organogenezis időszakában. Egereknél az imetelstat nem volt teratogén, és nem volt bizonyítható fejlődési rendellenesség a magzatoknál. A sternumot érintő fejlődési rendellenességek előfordulásának emelkedése volt megfigyelhető nyulaknál a 28,2 mg/ttkg dózis esetében, mely dózis a materre nézve toxikusnak minősült az átlagos vemhességi testtömeg csökkenése alapján. Embrio-letalitást figyeltek meg 28,2 mg/ttkg dózis esetében mindkét fajnál, ami a beágyazódást követő veszteség növekedésében nyilvánult meg a korai felszívódás növekedése miatt, az egy állatra eső életképes magzatok számának és az alom méretének csökkenését eredményezve. Nem volt megfigyelhető jelentős növekedés a beágyazódás után veszteségben (az AUC alapján) az ajánlott dózis által elérhető humán expozíció legfeljebb 1,5-szörösénél (egereknél) és 13-szorosánál (nyulaknál). Ezen hatások jelentősége embereknél ismeretlen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-karbonát (a pH-érték beállításához)
Hidrogén-klorid (a pH-érték beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Elkészített oldat

Feloldott gyógyszer

Az intravénás infúzióhoz felhígított oldatot azonnal fel kell használni.

Felhígított oldat

Amennyiben 2 °C és 8 °C között hűtve tárolják, 48 órán belül fel kell használni (a feloldástól az infúzió befejezéséig eltelt időt foglalja magába).

Amennyiben 20 °C és 25 °C között szobahőmérsékleten tárolják, 18 órán belül fel kell használni (a feloldástól az infúzió befejezéséig eltelt időt foglalja magába).

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást 48 óráig 2–8 °C-on, illetve 18 óráig igazolták 20–25 °C-on. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő a felhasználó felelősségi körébe tartozik, és rendes körülmények között legfeljebb 24 óra 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a feloldást és a hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Rytelo 47 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egy áttetsző, 8 ml-es, 1-es típusú injekciós üveg klórbutil gumidugóval, alumínium lepattintható védőkupakkal és sötétzöld műanyag kupakkal.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

A Rytelo 188 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egy áttetsző, 10 ml-es, 1-es típusú injekciós üveg klórbutil gumidugóval, alumínium lepattintható védőkupakkal és királykék műanyag kupakkal.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Utasítások az elkészítésre, beadásra és a kezelésre vonatkozóan

A Rytelo egy fehér, törtfehér vagy világossárga hidrofílizált por kizárólag intravénás infúzióhoz, amelyet beadás előtt fel kell oldani és fel kell hígítani.

Feloldás

- Számítsa ki a Rytelo dózist (mg összesen) a beteg testtömege (kg) alapján:
Testtömeg (X kg) × dózis (7,1 mg/ttkg, kivéve ha a dózis 5,6 mg/ttkg vagy 4,4 mg/ttkg mennyiségre való csökkentése indokolt).
- Számolja ki, hogy hány injekciós üveg Rytelo-ra van szükség. A teljes dózis eléréséhez egynél több injekciós üvegre lehet szükség. Egy injekciós üveg Rytelo 47 mg vagy 188 mg mennyiséget tartalmaz.
- Vegye ki a Rytelo injekciós üveget a hűtőszekrényből. Feloldás előtt hagyja, hogy az injekciós üveg 10–15 perc alatt (30 percnél nem tovább) szobahőmérsékletre (20–25 °C) melegedjen.
- Minden egyes Rytelo injekciós üveget az alább megadott erősségnek és utasításoknak megfelelően oldjon fel:
 - *Rytelo injekciós üvegek 47 mg por tartalommal oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*
Fecskendezzen 1,8 ml 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid injekciós oldatot közvetlenül a liofilizált porra 1,5 ml beadható mennyiségért. Az elkészített oldat végső koncentrációja 31,4 mg/ml lesz injekciós üvegenként.

- *Rytelo injekciós üvegek 188 mg por tartalommal oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*
Fecskendezzen 6,3 ml 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid injekciós oldatot közvetlenül a liofilizált porra 6,0 ml beadható mennyiségért. Az elkészített oldat végső koncentrációja 31,4 mg/ml lesz injekciós üvegenként.

Figyelembe véve az esetleges folyadékvesztést a feloldás és az elkészített oldat felszívása során, minden egyes injekciós üveg több anyagot tartalmaz, így a végső koncentráció a fent megadott 31,4 mg/ml lesz.

- Finoman forgasson meg minden injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik (15 percnél nem hosszabb ideig). Ne rázza fel.
- Hígítás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e látható részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak minden egyes injekciós üvegben átlátszó vagy enyhén homályos oldatnak kell lennie, ami lényegében mentes a látható szennyeződésektől, részecskéktől és/vagy szemcséktől. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy látható szemcséket tartalmaz.
- Az elkészített oldatot azonnal használja fel az infúziós zsákban lévő Rytelo hígított oldat elkészítéséhez (lásd 6.3 pont).

Hígítás

- A beteg testtömege alapján számítsa ki a beteg számára szükséges oldat mennyiségét.

Mennyiség (ml) =	$\frac{\text{Testtömeg (kg)} \times \text{dózis (7,1 mg/ttkg, kivéve ha a dózis 5,6 mg/ttkg-ra vagy 4,4 mg/ttkg-ra való csökkentése indokolt)}}{31,4 \text{ mg/ml (az elkészített oldat koncentrációja)}}$
----------------------------	--

- Egy 500 ml-es, 0,9%-os (9 mg/ml) infúziós zsák nátrium-klorid-oldathoz adja hozzá a szükséges mennyiségű elkészített oldatot. Az injekciós üveg(ek)ben maradt, a szükséges dózis eléréséhez nem szükséges folyadékot dobja ki.
- Finoman fordítsa fel az infúziós zsákot legalább 5-ször, hogy a feloldott oldat jól elkeveredjen. Beadás előtt ne rázza fel az infúziós zsákot.

A felhígított oldat tárolása

- Amennyiben 2 °C és 8 °C között hűtve tárolják, 48 órán belül fel kell használni (a feloldástól az infúzió befejezéséig eltelt időt foglalja magába), lásd 6.3 pont.
- Amennyiben 20 °C és 25 °C között szobahőmérsékleten tárolják, 18 órán belül fel kell használni (a feloldástól az infúzió befejezéséig eltelt időt foglalja magába), lásd 6.3 pont.

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

- Nincsenek különleges előírások a hulladékanyag megsemmisítésére vonatkozóan. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1894/001

EU/1/24/1894/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. március 07

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR).

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rytelo 47 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
imetelstat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 47 mg imetelstatnak megfelelő imetelstat-nátriumot tartalmaz. Feloldást követően 1 ml oldat 31,4 mg imetelstatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-karbonát és/vagy hidrogén-klorid (a pH-érték beállításához).
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1894/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Rytelo 47 mg por koncentrátumhoz
imetelstat
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Intravénás alkalmazás feloldás és hígítás után

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

47 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rytelo 188 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
imetelstat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 188 mg imetelstatnak megfelelő imetelstat-nátriumot tartalmaz. Feloldást követően 1 ml oldat 31,4 mg imetelstatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-karbonát és/vagy hidrogén-klorid (a pH-érték beállításához).
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1894/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Rytelo 188 mg por koncentrátumhoz

imetelstat

Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Intravénás alkalmazás feloldás és hígítás után

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

188 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rytelo 47 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Rytelo 188 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz imetelstat

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rytelo, és milyen betegségek esetén alkalmazható
2. Tudnivalók a Rytelo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Rytelo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rytelo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rytelo, és milyen betegségek esetén alkalmazható

A Rytelo egy imetelstat nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Az imetelstat egy „telomerázgátló” típusú gyógyszer.

A Rytelo-t a rák egy adott típusa, a mielodiszpláziás szindróma (MDS) által okozott vérszegénységben (alacsony vörösvértestszám) szenvedő felnőtteknél alkalmazzák. A vérszegénység kezelésére alkalmazzák olyan betegeknél, akiknek vörösvértest-transzfúzióra van szükségük, és nem reagálnak megfelelően az eritropoetin-terápiára vagy nem részesülhetnek eritropoetin-terápiában (ami a vörösvértestek termelődését stimuláló hormon).

MDS esetén a csontvelő nem termel elegendő mennyiségű egészséges vörösvérsejtet, és olyan káros sejtek vannak jelen a vérben és/vagy a csontvelőben, amelyek nem fejlődnek ki rendesen. Ez vérszegénységet eredményezhet, amitől Ön fáradtnak és erőtlennek érezheti magát.

A Rytelo egy olyan, „telomeráz” nevű enzim (fehérje) gátlásával fejt ki hatását, amely enzim elősegíti a rákos sejtek növekedését és osztódását. Ezáltal a Rytelo megakadályozza a káros sejtek felszaporodását a csontvelőben, és lehetővé teszi a csontvelő számára, hogy egészséges vörösvérsejteket termeljen, és Ön kevésbé fáradtnak érezze magát.

2. Tudnivalók a Rytelo alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rytelo-t

- ha allergiás az imetelstatra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rytelo **alkalmazása előtt** beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Ön fogamzóképes nő – lásd a “Terhesség és szoptatás” és a “Termékenység” részeket a 2. pontban.
- Önnél nemrégiben véraláfutás, a vártnál erősebb vérzés, orrvérzés jelentkezett, vér volt a vizeletében vagy a székletében, vagy a vérzés bármilyen egyéb jelét tapasztalta.
- Önnél a fertőzés jelei észlelhetők, úgymint láz, hidegrázás, rossz közérzet vagy bármilyen egyéb, fertőzésre utaló jel.

A vérzés, a véraláfutás és a fertőzés súlyosbodhat, ha a Rytelo adását követően bizonyos vérsejtjeinek száma csökkenni kezd – lásd “Súlyos mellékhatások” a 4. pontban.

A vérsejtszámok ellenőrzése és az egyes mellékhatások figyelemmel kísérése érdekében kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a következőket fogja tenni:

- minden egyes adag beadása előtt vért fog venni,
- minden egyes héten további vérvizsgálatokat végeztet az első két adag beadása után, és
- gyógyszereket adhat Önnek, hogy le tudja küzdeni a fertőzést, vagy több vérsejtet tudjon termelni, amennyiben alacsony a vérsejtszáma.

Az „**infúzióval összefüggő reakciók**” a Rytelo adása közben vagy röviddel azután jelentkezhetnek. Ezek a mellékhatások az enyhétől a súlyosig terjedhetnek. Ezeknek a reakcióknak a megelőzésére legalább 30 perccel a Rytelo beadása előtt Ön egyéb gyógyszereket fog kapni, és az infúziót követően legalább egy órán keresztül szoros felügyelet alatt fogják tartani.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél az infúzióval összefüggő reakciók jelei jelentkeznek: alacsony vagy nagyon magas vérnyomás; hirtelen nehézlégzés; energiahány érzete; rossz közérzet; fejfájás; rosszullét (hányinger); hányás; hasmenés; szokatlanul erős izzadás; bőrvizketés vagy bőrpír; ödéma; láz; a test különböző részeiben jelentkező fájdalom (úgymint mellkasi fájdalom, gyomor-, ízületi fájdalom, hátfájás vagy csontfájdalom) – lásd még 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”.

Gyermekek és serdülők

A Rytelo gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek nem adható, mert nem ismert, hogy a gyógyszer biztonságosan alkalmazható-e ennél a korcsoportnál.

Egyéb gyógyszerek és a Rytelo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, fontos, hogy beszéljen erről kezelőorvosával a Rytelo-kezelés megkezdése előtt.

- **Terhesség**

Az imetelstat adása **nem javasolt** terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Rytelo-kezelés alatt és a kezelést követően még 1 hétig. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, hogy mely fogamzásgátló módszer a legmegfelelőbb az Ön számára a terhesség elkerülésére. **Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát**, ha terhes vagy úgy véli, teherbe esett a Rytelo-kezelés ideje alatt. A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember terhességi teszttel ellenőrizni fogja, hogy Ön terhes-e.

- **Szoptatás**

Nem ismert, hogy az imetelstat kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptatott gyermek vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. **Ne szoptasson** a Rytelo-kezelés ideje alatt – és az utolsó adagot követően további 1 hétig.

Termékenység

A Rytelo nőknél csökkentheti a termékenységet. Ez azt jelenti, hogy a nőknek nehéz lehet teherbe esni, amíg ezzel a gyógyszerrel kezelik őket, és azt követően is.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rytelo kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz, a szerszámok és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, ne kezeljen szerszámokat vagy gépeket, ha fáradtnak vagy gyengének érzi magát, vagy olyan tünetei vannak, amelyek hátrányosan befolyásolják ezeknek a tevékenységeknek a végzését, amíg ezek a tünetek el nem múltak – lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”.

A Rytelo nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 35 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz adagolási egységenként (ami egy 80 kg testtömegű beteg adagjának felel meg), ami megfelel az ajánlott maximális napi nátriumbevitel kb. 1,8%-ának felnőttéknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Rytelo-t?

A Rytelo-t egy olyan orvos vagy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, aki kellő tapasztalattal rendelkezik a vérképzőszervi betegségek kezelésében.

Hogyan kell alkalmazni a Rytelo-t?

- A gyógyszert a vénájába adják be (csepp-) infúzió formájában.
- A Rytelo-t rendszerint 2 órán keresztül adják be.
- Ezt a gyógyszert 4 hetes időközönként adják be.

Mennyi Rytelo-t adnak be Önnek?

A készítmény ajánlott adagja 7,1 mg Rytelo testtömeg-kilogrammonként. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy az Ön számára milyen adag a megfelelő. Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a gyógyszerre, kezelőorvosa a következőket teheti:

- megszakíthatja és újraindíthatja az infúziót alacsonyabb cseppszámmal,
- elhalaszthatja az infúzió beadását és egy másik napra ütemezheti be,
- csökkentheti az Ön gyógyszeradagját,
- vagy teljesen leállíthatja az Ön Rytelo-kezelését.

Orvosa fog dönteni arról, hogy mennyi ideig kell kapnia a Rytelo-kezelést.

A Rytelo-kezelés előtt adott egyéb gyógyszerek

Legalább 30 perccel a Rytelo egyes adagjainak beadása előtt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember olyan gyógyszereket fog adni Önnek, amelyek segítenek csökkenteni az infúzió által okozott mellékhatásokat (infúzióval összefüggő reakciók) – részletes információkért lásd a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” és a 4. „Lehetséges mellékhatások” pontot.

Ha elmulasztott egy Rytelo infúziót

Ha elszalasztja vagy elhalasztja a Rytelo beadásának időpontját, nagyon fontos, hogy a lehető legrövidebb időn belül új időpontot kapjon. Az adagolási rend ezt követően ugyanúgy – 4 hetente – fog folytatódni.

Ha az előírtnál több Rytelo-t kapott

Mivel az infúziót szakképzett egészségügyi szakdolgozók fogják Önnek beadni egy egészségügyi létesítményben, a túladagolás nem valószínű. Amennyiben ez mégis megtörténik, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatások meglétét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, amennyiben a következő súlyos mellékhatások bármilyen jele jelentkezik Önnél. **Sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége.**

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- alacsony vérlemezkeszám (thrombocytopenia)
 - a következő tüneteket foglalhatja magába: a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutások vagy vérzés, véraláfutások (hematóma), vágott sebek elhúzódó vérzése, orrvérzés, bélvérzés, vér a vizeletben vagy a székletben, illetve szurokszerű széklet.
- alacsony neutrofilszám a vérben (neutropenia)
 - ami a következő tüneteket foglalhatja magába: láz, köhögés, torokfájás, hidegrázás, rossz közérzet vagy bármilyen egyéb, fertőzésre utaló jel.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- infúzióval összefüggő reakciók (egyes események már az infúzió beadása alatt vagy azt követően jelentkeznek)
 - amelyek vagy súlyosak vagy nem, és a következők közül egy vagy több tünetet foglalhatnak magukba: alacsony vagy nagyon magas vérnyomás; hirtelen nehézlégzés; energiahány érzete; rossz közérzet; fejfájás; hányinger vagy rosszullét; hányás; hasmenés; szokatlanul erős izzadás; bőrvizketés vagy bőrpír; ödéma; láz; a test különböző részeiben jelentkező fájdalom (úgy mint mellkasi fájdalom, gyomor-, ízületi fájdalom, hátfájás vagy csontfájdalom).
- a véráramba került fertőzés (sepsis)

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia) – a vérvizsgálatok mutatják ki;
- gyengeség, energiahiány vagy általános erőtlenységérzés (asthenia);
- kimerültség (fáradtság);
- fejfájás;
- húgyúti fertőzés;
- emelkedett májenzimszintek – a vérkép mutatja.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ízületi fájdalom;
- bőrviszketés vagy viszketés;
- ájulás;
- szabálytalan vagy kórosan szapora szívverés (pitvarfibrilláció vagy pitvarlebegés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rytelo-t tárolni?

A Rytelo-t egészségügyi szakdolgozó fogja tárolni a kórházban vagy a klinikán. A részletes tárolási információk a következők:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az üveg címkéjén feltüntetett lejáratidő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A bontatlan injekciós üveg hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rytelo?

- A készítmény hatóanyaga az imetelstat. Egy injekciós üveg 47 mg vagy 188 mg imetelstatnak megfelelő imetelstat-nátriumot tartalmaz. Feloldást követően 1 ml oldat 31,4 mg imetelstatot tartalmaz.
- Egyéb segédanyagok: nátrium-karbonát és/vagy hidrogén-klorid (a pH beállításához) – lásd 2. pont, „A Rytelo nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Rytelo külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rytelo egy fehér, törtfehér vagy világossárga por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz). A Rytelo egy egyadagos, 47 mg vagy 188 mg imetelstatot tartalmazó injekciós üvegben kerül kiszerezésre.

Minden csomag 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: <https://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az injekciós üveg címkéjére és a dobozra nyomtatott lejáratási idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Utasítások az elkészítésre, beadásra és a kezelésre vonatkozóan

Az egy adott dózishoz felhasználandó injekciós üvegek száma a beteg testtömegétől függ.

A Rytelo egy fehér, törtfehér vagy világossárga hidrofizált por kizárólag intravénás infúzióhoz, amit beadás előtt fel kell oldani és fel kell hígítani.

Premedikáció és az infúzióval összefüggő reakciók figyelemmel kísérése

Az esetleges infúzióval összefüggő reakciók megelőzése, illetve csökkentése érdekében premedikációt kell alkalmazni a Rytelo valamennyi dózisa előtt. A betegeket difenhidraminnal (25–50 mg) és hidrokortizonnal (100–200 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszerrel kell premedikálni a Rytelo dózisának beadása előtt legalább 30 perccel.

A betegeknél figyelemmel kell kísérni a mellékhatásokat legalább az infúzió beadását követő egy órán keresztül. A tünetek kezeléséért lásd az Alkalmazási előírás 4.2 és 4.4 pontjait.

Feloldás

- Számítsa ki a Rytelo dózisát (mg összesen) a beteg testtömege (kg) alapján:
Testtömeg (X kg) × dózis (7,1 mg/ttkg, kivéve ha a dózis 5,6 mg/ttkg-ra vagy 4,4 mg/ttkg-ra való csökkentése indokolt).
- Számolja ki, hogy hány injekciós üveg Rytelora van szükség. A teljes dózis eléréséhez egynél több injekciós üvegre lehet szükség. Egy injekciós üveg Rytelo 47 mg vagy 188 mg mennyiséget tartalmaz.
- Vegye ki a Rytelo injekciós üveget a hűtőszekrényből. Feloldás előtt hagyja, hogy az injekciós üveg 10–15 perc alatt (30 percnél nem tovább) szobahőmérsékletre (20–25 °C) melegedjen.

- Minden egyes Rytelo injekciós üveget az alább megadott erősségnek és utasításoknak megfelelően oldjon fel:
 - *Rytelo injekciós üvegek 47 mg por tartalommal oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*
Fecskendezzen 1,8 ml 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid injekciós oldatot közvetlenül a liofilizált porra 1,5 ml beadható mennyiségért. Az elkészített oldat végső koncentrációja 31,4 mg/ml injekciós üvegenként.
 - *Rytelo injekciós üvegek 188 mg por tartalommal oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*
Fecskendezzen 6,3 ml 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid injekciós oldatot közvetlenül a liofilizált porra 6,0 ml beadható mennyiségért. Az elkészített oldat végső koncentrációja 31,4 mg/ml injekciós üvegenként.

Figyelembe véve az esetleges folyadékvesztést a feloldás és az elkészített oldat felszívása során, minden egyes injekciós üveg több anyagot tartalmaz, így a végső koncentráció a fent megadott 31,4 mg/ml lesz.

- Finoman forgasson meg minden injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik (15 percnél nem hosszabb ideig). Ne rázza fel.
- Hígítás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e látható részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak minden egyes injekciós üvegben átlátszó vagy enyhén homályos oldatnak kell lennie, ami lényegében mentes a látható szennyeződésektől, részecskéktől és/vagy szemcséktől. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy látható szemcséket tartalmaz.
- Az elkészített oldatot azonnal használja fel az infúziós zsákban lévő Rytelo hígított oldat elkészítéséhez.

Hígítás

- A beteg testtömege alapján számítsa ki a beteg számára szükséges elkészített oldat mennyiségét.

Mennyiség	Testtömeg (kg) × dózis (7,1 mg/ttkg, kivéve ha a dózis
(ml) =	5,6 mg/ttkg-ra vagy 4,4 mg/ttkg-ra való csökkentése indokolt)
	31,4 mg/ml (az elkészített oldat koncentrációja)

- Egy 500 ml-es, 0,9%-os (9 mg/ml) infúziós zsák nátrium-klorid-oldathoz adja hozzá a szükséges mennyiségű elkészített oldatot. Az injekciós üveg(ek)ben maradt, a szükséges dózis eléréséhez nem szükséges folyadékot dobja ki.
- Finoman fordítsa fel az infúziós zsákot legalább 5-ször, hogy a feloldott oldat jól elkeveredjen. Beadás előtt ne rázza fel az infúziós zsákot.

A felhígított oldat tárolása

- Amennyiben 2 °C és 8 °C között hűtve tárolják, 48 órán belül fel kell használni (a feloldástól az infúzió befejezéséig eltelt időt foglalja magába).
- Amennyiben 20 °C és 25 °C között szobahőmérsékleten tárolják, 18 órán belül fel kell használni (a feloldástól az infúzió befejezéséig eltelt időt foglalja magába).
- A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást 2–8 °C-on 48 óráig, illetve 20–25 °C-on 18 óráig igazolták. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő a felhasználó felelősségi körébe tartozik, és rendes körülmények között legfeljebb 24 óra 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve ha a feloldást és a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végzik.

Az alkalmazás módja

- A felhígított oldatot intravénás infúzióban 2 óra alatt kell beadni (azaz 250 ml/órás áramlási sebességgel). Nem adható gyors intravénás vagy bolus injekcióban.
- Az infúzióval összefüggő reakciók miatt szükséges alacsonyabb cseppszámokat lásd lentebb és az Alkalmazási előírás 3. táblázatában a 4.2 pontban.

Az infúzió sebességének módosítása infúzióval összefüggő mellékhatások miatt

Mellékhatások	Súlyosság^a	Előfordulás	A kezelés módosítása
Infúzióval összefüggő reakciók (lásd az Alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontját)	2. vagy 3. fokú	Először és másodszor	• Függessze fel az infúzió adását, amíg a mellékhatások el nem múlnak vagy a mellékhatások erőssége 1. fokúra nem enyhül^a • Indítsa újra az infúziót a mellékhatások megjelenése előtti cseppsebesség 50%-ával (azaz 125 ml/órás sebességgel)

^a 1. fokú: enyhe; 2. fokú: közepesen súlyos; 3. fokú: súlyos

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

- Nincsenek különleges előírások a hulladékanyag megsemmisítésére vonatkozóan. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.