

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Rytelo 47 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Rytelo 188 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Rytelo 47 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur ímetelstatnatríum sem jafngildir 47 mg af ímetelstati.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausninni 31,4 mg af ímetelstati.

Rytelo 188 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur ímetelstatnatríum sem jafngildir 188 mg af ímetelstati.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausninni 31,4 mg af ímetelstati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvítt til beinhvítt eða lítið eitt gulleitt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rytelo er ætlað sem einlyfja meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með blóðleysi sem er háð blóðgjöfum vegna mergrangvaxtar (MDS) með mjög væga, væga eða miðlungsmikla áhættu, án frumuerfðafræðilegs afbrigðileika með einangraðri brottfellingu í 5q (non-del 5q) og sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við eða geta ekki fengið meðferð byggða á rauðkornavökum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar og heilbrigðisstarfsfólk með reynslu af blóðsjúkdómum og meðferð þeirra skulu gefa og hafa eftirlit með gjöf Rytelo.

Mælt er með heildarblóðkornatalningu og lifrarprófum áður en hver skammtur er gefinn. Að auki er mælt með vikulegri blóðkornatalningu eftir fyrstu tvo skammtana (sjá kafla 4.4).

Framkvæma skal þungunarpróf áður en fyrsti skammtur af Rytelo er gefinn konum sem geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.6).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rytelo er 7,1 mg/kg líkamsþyngdar gefið sem innrennsli í bláæð einu sinni á fjögurra vikna fresti. Hætta skal meðferð með Rytelo ef þörf fyrir gjöf rauðra blóðkorna (RBC)

minnkar ekki eftir 24 vikna meðferð (6 skammta) eða ef óásættanleg eiturrif koma fram á einhverjum tímapunkti.

Lyfjaforgjöf fyrir hugsanleg innrennslistengd viðbrögð

Sjúklingar skulu fá lyfjaforgjöf með dífenhýdramíni (25 til 50 mg) og hýdrókortisóni (100 til 200 mg), eða sambærilegu, að minnsta kosti 30 mínútum áður en Rytelo er gefið. Ávallt skal gefa lyfjaforgjöf áður en Rytelo er gefið til að koma í veg fyrir eða draga úr hugsanlegum innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.4).

Skammtabreytingar

Finna má ráðlagða skammtaminnkun fyrir allar 3. og 4. stigs aukaverkanir í töflu 1.

Til að hafa stjórn á 3. og 4. stigs aukaverkunum getur þurft að fresta skömmtum, minnka skammta eða hætta meðferð, eins og fram kemur í töflu 2, töflu 3 og töflu 4. Hætta skal meðferð með Rytelo fyrir fullt og allt ef sjúklingurinn þolir ekki lágsta skammtinn 4,4 mg/kg.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaminnkun fyrir allar 3. og 4. stigs aukaverkanir

Skammtaminnkun	Núverandi skammtur	Minnkaður skammtur
Fyrsta skammtaminnkun	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Önnur skammtaminnkun	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

3. og 4. stigs aukaverkanir á blóðgildi

Fresta skal gjöf Rytelo ef heildarfjöldi daufkyrninga er undir $1,0 \times 10^9/l$ eða ef blóðflögur eru undir $50 \times 10^9/l$. Breyta skal skammtinum eins og lýst er í töflu 2.

Tafla 2: Skammtabreytingar vegna 3. og 4. stigs aukaverkana á blóðgildi

Aukaverkun	Alvarleikastig ^{a, b}	Tilvik	Breyting á meðferð
Blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4 og 4.8)	3. stig	Fyrsta tilvik	- Fresta skal meðferð þar til blóðflögur eru $\geq 50 \times 10^9/l$ - Hefja skal meðferð aftur með sömu skammtastærð
		Annað og þriðja tilvik	- Fresta skal meðferð þar til blóðflögur eru $\geq 50 \times 10^9/l$ - Hefja skal meðferð aftur með næsta skammti fyrir neðan
	4. stig	Fyrsta og annað tilvik	- Fresta skal meðferð þar til blóðflögur eru $\geq 50 \times 10^9/l$ - Hefja skal meðferð aftur með næsta skammti fyrir neðan

Aukaverkun	Alvarleikastig ^{a, b}	Tilvik	Breyting á meðferð
Daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4 og 4.8)	3. stig	Fyrsta tilvik	- Fresta skal meðferð þar til heildarfjöldi daufkyrninga er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Hefja skal meðferð aftur með sömu skammtastærð
		Annað og þriðja tilvik	- Fresta skal meðferð þar til heildarfjöldi daufkyrninga er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Hefja skal meðferð aftur með næsta skammti fyrir neðan
	4. stig	Fyrsta og annað tilvik	- Fresta skal meðferð þar til heildarfjöldi daufkyrninga er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Hefja skal meðferð aftur með næsta skammti fyrir neðan

^a Alvarleiki byggður á almennum skilgreiningum NCI (bandarísku krabbameinsstofnunarinnar) um aukaverkanir (CTCAE), útgáfu 4.03.

^b 3. stig: alvarlegar; 4. stig: lífshættulegar

Aukaverkanir sem ekki eru á blóðgildi

Skammtabreytingum vegna innrennslistengdra viðbragða er lýst í töflu 3.

Tafla 3: Skammtabreytingar vegna innrennslistengdra viðbragða

Aukaverkun	Alvarleikastig ^{a, b}	Tilvik	Breyting á meðferð
Innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4 og 4.8)	2. eða 3. stig	Fyrsta og annað tilvik	- Gerið hlé á innrennslinu þar til aukaverkun hefur gengið til baka eða hefur náð 1. stigi^b - Hefjið innrennsli á ný með 50% af þeim innrennslishraða sem lyfið var gefið á áður en aukaverkun kom fram (þ.e. 125 ml/klst.)
		Þriðja tilvik	- Stöðvið innrennsli ef 2. stigs aukaverkun kemur fram Má hefja gjöf á ný þegar næsti skammtur er gefinn - Hættið meðferð ef 3. stigs aukaverkun kemur fram
	4. stig	Fyrsta tilvik	- Stöðvið innrennsli - Veitið stuðningsmeðferð eftir því sem við á og hættið meðferð

^a Alvarleiki byggður á almennum skilgreiningum NCI CTCAE, útgáfu 4.03.

^b 1. stig: væg; 2. stig: meðalalvarleg; 3. stig: alvarleg; 4. stig: lífshættuleg

Skammtabreytingar vegna annarra aukaverkana, þar á meðal vegna hækkaðra lifrarprófa, er lýst í töflu 4.

Tafla 4: Skammtabreytingar vegna aukaverkana sem ekki eru á blóðgildi

Aukaverkun	Alvarleikastig ^{a, b}	Tilvik	Breyting á meðferð
Aðrar aukaverkanir, þ.m.t. hækkuð lifrarpróf (sjá kafla 4.8)	3. eða 4. stig	Fyrsta og annað tilvik	- Frestið meðferð þar til aukaverkanir hafa náð 1. stigi^b eða upphafsgildum - Hefja skal meðferð aftur með næsta skammti fyrir neðan

^a Alvarleiki byggður á almennum skilgreiningum NCI CTCAE, útgáfu 4.03.

^b 1. stig: væg; 3. stig: alvarleg; 4. stig: lífshættuleg

Ef skammtur fellur úr

Ef áætlaður skammtur fellur úr skal gefa sjúklingnum Rytelo eins fljótt og auðið er, halda áfram að gefa lyfið eins og mælt er fyrir um og hafa 4 vikur á milli skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] 30 til < 90 ml/mín.). Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL 15 til < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi til að hægt sé að setja fram ráðleggingar um skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með lítilla til í meðallagi óeðlileg lifrarpróf (heildargallrauði $\leq$ efri viðmiðunarmörk [ULN] og aspartatamínótransferasi [ASAT] $>$ ULN eða heildargallrauði $> 1 \times$ til $1,5 \times$ ULN (1. stig) og hvaða ASAT-gildi sem er) eða (heildargallrauði $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN (2. stig) og hvaða ASAT-gildi sem er). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um sjúklinga með verulega óeðlileg lifrarpróf (heildargallrauði $< 3 \times$ ULN (3. stig) og hvaða ASAT-gildi sem er) til að hægt sé að setja fram ráðleggingar um skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rytelo hjá börnum og unglingum á aldrinum 28 daga til yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Notkun Rytelo á ekki við hjá börnum yngri en 28 daga.

Lyfjagjöf

Rytelo er til notkunar í bláæð.

Rytelo kemur til notkunar í eitt skipti.

Rytelo verður að blanda og þynna að viðhafðri smitgát undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns áður en það er gefið sem innrennsli í bláæð.

Gefið innrennslið í bláæð á 2 klukkustundum (þ.e. 250 ml/klst.). Sjá töflu 3 í kafla 4.2 varðandi minni innrennslishraða sem getur verið nauðsynlegur vegna innrennslistengdra viðbragða. Hvorki má gefa lyfið með hraðri inndælingu né sem stakan skammt (e. intravenous push/bolus) í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá blóðflagnafæð meðan á meðferð með Rytelo stendur, þ.m.t. nýtilkominni eða versnandi 3. eða 4. stigs blóðflagnafæð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með heildarblóðkornatalningu fyrir hvern skammt af Rytelo, vikulega eftir að fyrstu tveir skammtarnir eru gefnir, einnig skal fylgjast með merkjum um 3. eða 4. stigs blóðflagnafæð, eða samkvæmt klínískum ábendingum. Í varúðarskyni skal fylgjast með sjúklingum með 3. eða 4. stig blóðflagnafæð með tilliti til blæðinga. Þörf fyrir blóðflagnagjöf skal metin klínískt eins og við á. Ráðleggja skal sjúklingum að greina tafarlaust frá öllum teiknum eða einkennum um marbletti eða blæðingu. Fresta skal næsta skammti og halda svo áfram með sama eða minni skammt samkvæmt ráðleggingum (sjá kafla 4.2).

Daufkyrningafæð

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð meðan á meðferð með Rytelo stendur, þ.m.t. nýtilkominni eða versnandi 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð (sjá kafla 4.8), og daufkyrningafæð með sótthita getur komið fram. Fylgjast skal með heildarblóðkornatalningu fyrir hvern skammt af Rytelo, vikulega eftir að fyrstu tveir skammtarnir eru gefnir, einnig skal fylgjast með merkjum um daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4. Í varúðarskyni skal fylgjast með sýkingum, þar með talið sýklasótt, hjá sjúklingum með 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð. Gefa skal kyrningavaxtarþætti og sýkingavarnalyf samkvæmt klínískum ábendingum. Ráðleggja skal sjúklingum að greina tafarlaust frá öllum teiknum eða einkennum um daufkyrningafæð, s.s. hita eða sýkingu. Fresta skal næsta skammti og halda svo áfram með sama eða minni skammt samkvæmt ráðleggingum (sjá kafla 4.2).

Innrennslistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá innrennslistengdum viðbrögðum meðan á meðferð með Rytelo stóð og voru þau yfirleitt væg eða í meðallagi alvarleg (sjá kafla 4.8). Algengustu einkennin voru höfuðverkur og bakverkur. Aðrar markverðar aukaverkanir voru 3. stigs lághrýstingur, háhrýstingur, bráður háhrýstingur og brjóstverkir sem ekki tengdust hjarta. Innrennslistengd viðbrögð komu yfirleitt fram meðan á innrennslinu stóð eða stuttu eftir að því lauk.

Sjúklingar skulu fá lyfjaforgjöf að minnsta kosti 30 mínútum fyrir gjöf Rytelo til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til aukaverkana í a.m.k. eina klukkustund eftir að innrennsli lýkur.

Bregðast skal við einkennum innrennslistengdra viðbragða með stuðningsmeðferð, íhuga skal að gera hlé á innrennslinu, draga úr innrennslishraða eða hætta meðferð með hliðsjón af alvarleika og tíðni eins og ráðlagt er (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á fósturvísí/fóstur

Samkvæmt niðurstöðum hjá dýrum getur Rytelo valdið fósturvísí-/fósturskaða ef það er gefið á meðgöngu. Gjöf ímetelstats hjá ungafullum músum og kaninum á tímabili líffæramyndunar leiddi til dauða fósturvísa og fóstura við útsetningu móður (AUC) sem var $\geq 3,4$ sinnum útsetning hjá mönnum við ráðlagða klíníska skammta (sjá kafla 5.3).

Þunguðum konum skal greint frá hugsanlegri hættu fyrir fóstrið. Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rytelo stendur og í a.m.k. 1 viku eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Lyfið inniheldur 35 mg af natríum (skammtur fyrir sjúkling sem vegur 80 kg) í hverjum skammti sem jafngildir um það bil 1,8% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Að auki verður natríum gefið í lausn sem notuð er við undirbúning lyfjagjafar og inniheldur natríum (sjá kafla 6.6). Þetta skal hafa í huga hvað varðar daglega heildarinntöku natríums.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum (sjá kafla 5.2).

In vitro er ímetelstat hemill á BCRP, OAT1, OATP1B1 og OATP1B3 við svipaða þéttni og næst á þeim degi sem ímetelstat er gefið. Hætta á milliverkun sem veldur aukinni plasmáþéttni hvarfefnis sem gefið er samhliða minnkar með hraðlækkandi plasmáþéttni ímetelstats og á líklega ekki við næstu daga sem líða á milli skammta.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá konum

Konur sem geta orðið þungaðar skulu taka þungunarpróf áður en meðferð með Rytelo er hafin (sjá kafla 4.2).

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rytelo stendur og í a.m.k. 1 viku eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ímetelstats hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt að ímetelstat getur valdið fósturvísis- eða fósturmissi (sjá kafla 5.3). Ímetelstat er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ímetelstat skilst út í brjóstamjólk.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist ímetelstats í brjóstamjólki, áhrif á börn á brjósti eða áhrif á mjólkurframleiðslu. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Vegna möguleika á aukaverkunum hjá börnum á brjósti skal ráðleggja konum að gefa ekki brjóst meðan á meðferð með Rytelo stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Með hliðsjón af niðurstöðum úr dýrarannsóknnum getur ímetelstat skert frjósemi kvenna sem geta orðið þungaðar (sjá kafla 5.3). Engin gögn hjá mönnum liggja fyrir um áhrif ímetelstats á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rytelo getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Viðbragðshæfni getur verið skert vegna hugsanlegra áhrifa þróttleysis og innrennslistengdra viðbragða, svo sem slappleika, brjóstverkja og bráðan háþrýsting eftir gjöf lyfsins (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar þar til einkenni sem hafa áhrif á hæfni þeirra til aksturs eða notkunar véla hafa gengið til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir Rytelo voru blóðflagnafæð (94%), hvítfrumnafæð (93%), daufkyrningafæð (92%), hækkuð gildi aspartatamínótransferasa (ASAT) (48%), hækkuð gildi alanínámínótransferasa (ALAT) (42%), hækkuð gildi alkalísks fosfatasa (ALP) (41%), þróttleysi (26%) og höfuðverkur (16%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá (stig ≥ 3) voru daufkyrningafæð (69%) og blóðflagnafæð (63%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sýklasótt (1,7%), þvagfærasýking (1,7%), gáttatif (1,1%), blæðing úr æðahnútum í vélinda (1,1%), yfirlið (1,1%) og blóðflagnafæð (1,1%).

Tíðni þess að meðferð væri hætt vegna aukaverkana var 13%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru blóðflagnafæð (6,3%) og daufkyrningafæð (6,3%).

Tíðni skammtaminnkunar eða frestunar lyfjagjafar vegna aukaverkana er 65%. Algengustu aukaverkanirnar sem urðu þess valdandi að breyta þurfti skömmtum eða gera hlé á meðferð voru daufkyrningafæð (51%) og blóðflagnafæð (45%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er byggð á samanteknum gögnum úr klínískum rannsóknum hjá 175 sjúklingum með blóðleysi háð blóðgjöfum vegna mergrangvaxtar (MDS) með væga eða miðlungsmikla-1 áhættu sem höfðu fengið bakslag, svöruðu ekki meðferð byggðri á rauðkornavökum (ESA) eða gátu ekki fengið slíka meðferð, og fengu meðferð með ímetelstati í ráðlögðum skammti. Sjúklingar fengu meðferð með Rytelo í að miðgildi 7,8 mánuði.

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt MedDRA-líffæraflokkun og tíðni innan hvers líffæraflokks, þar sem algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Tíðni var skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergrangvöxt með væga eða miðlungsmikla-1 áhættu sem fengu meðferð með Rytelo í 2. og 3. stigs MDS3001-rannsókninni

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni (öll stig)	Öll stig (N = 175)	Stig ≥ 3 (N = 175)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfærasýking ^a	Mjög algengar	12%	2,3%
	Sýklasótt ^b	Algengar	4,0%	4,0%
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð ^c	Mjög algengar	94%	63%
	Daufkyrningafæð ^c	Mjög algengar	92%	69%
	Hvítfrumnafæð ^c	Mjög algengar	93%	56%
Ónæmiskerfi	Innrennslistengd viðbrögð ^d	Algengar	8,6%	3,4%
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar	16%	1,7%
	Yfirlið ^e	Algengar	4,6%	1,7%
Hjarta	Gáttatif ^f	Algengar	3,4%	1,1%
Æðar	Margúll	Algengar	5,7%	0,6%
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir	Algengar	5,1%	0
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarvegi ^g	Algengar	6,3%	1,7%
Lifur og gall	Hækkuð gildi aspartatamínótransferasa ^c	Mjög algengar	48%	2,3%
	Hækkuð gildi alanínamínótransferasa ^c	Mjög algengar	42%	4,0%
	Hækkuð gildi alkalísks fosfatasa ^c	Mjög algengar	41%	0
Húð og undirhúð	Kláði	Algengar	5,1%	0
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Algengar	6,9%	0
Nýru og þvagfæri	Blóðmiga	Algengar	4,6%	1,1%
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi ^h	Mjög algengar	26%	0,6%

^a Þvagfærasýking felur í sér þvagfærasýkingu, þvagfærasýkingu af völdum escherichia, og blöðrubólgu.

^b Sýklasótt felur í sér sýklasótt, sýklasótt af völdum enterókokka, sýklasótt af völdum escherichia, sýklasótt af völdum daufkyrningafæðar og þvagsýklasótt.

^c Blóðflagnafæð (fækkun blóðflagna), daufkyrningafæð (fækkun daufkyrninga), hvítfrumnafæð (fækkun hvítra blóðkorna), hækkuð gildi ASAT, hækkuð gildi ALP og hækkuð gildi ALAT eru byggð á rannsóknargildum.

^d Innrennslistengd viðbrögð fela í sér kviðverk, verk í efri hluta kviðar, liðverki, þróttleysi, bakverk, beinverki, brjóstverk, niðurgang, óþægindi, mæði, hörundsroða, andlitsroða, höfuðverk, ofsvitnun, háþrýsting, bráðan háþrýsting, lágþrýsting, veikindi, lasleika, ógleði, brjóstverk sem ekki tengist hjarta, bjúg á útlimum, roða í lófum, kláða, hita, verk í hrygg, ofsakláða og uppköst. Aðeins eru talin með tilvik sem talin eru tengjast innrennslistengdum viðbrögðum.

^e Yfirlið felur í sér meðvitundarleysi, yfirliðstilfinningu og yfirlið.

^f Gáttatif felur í sér gáttatif og gáttaflökt.

^g Blæðingar í meltingarvegi fela í sér blæðingar frá endaparmi, magablæðingu, blæðingar í meltingarvegi, blóðhægðir, blæðandi gyllinæð, þarmablæðingu, ristilblæðingu og blæðingu úr æðahnútum í vélinda.

^h Þróttleysi felur í sér þróttleysi og þreytu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðflagnafæð

Blóðflagnafæð kom fram hjá 94,3% sjúklinga sem fengu ímetelstat. Tíðni 3. stigs eða 4. stigs blóðflagnafæðar var 62,9%. Miðgildi tíma fram að því að fyrsta tilvik af ≥ 3. stigi kom fram var 5 (bil: 1,7; 89,7) vikur. Miðgildi tímalengdar blóðflagnafæðar fyrir ≥ 3. stigs tilvik var 1,4 (bil: 0,1; 15,0)

vikur (sjá kafla 4.2 og 4.4). Blóðflagnafæð (aukaverkun af hvaða stigi sem var sem kom fram við meðferð) leiddi til skammtaminnkunar eða frestunar á lotu hjá 24,6% og 44,6% sjúklinga, í sömu röð. Meðferð var hætt fyrir fullt og allt hjá 6,3% sjúklinga.

Daufkyrningafæð

Daufkyrningafæð kom fram hjá 92,0% sjúklinga sem fengu ímetelstat. Tíðni 3. stigs eða 4. stigs daufkyrningafæðar var 69,1%. Miðgildi tíma fram að því að fyrsta tilvik af ≥ 3 . stigi kom fram var 4,3 (bil: 1,0; 118,6) vikur. Miðgildi tímalengdar daufkyrningafæðar fyrir ≥ 3 . stigs tilvik var 2,0 (bil 0,0; 16,7) vikur (sjá kafla 4.2 og 4.4). Daufkyrningafæð (aukaverkun af hvaða stigi sem var sem kom fram við meðferð) leiddi til skammtaminnkunar eða frestunar á lotu hjá 36,6% og 50,3% sjúklinga, í sömu röð. Meðferð var hætt fyrir fullt og allt hjá 6,3% sjúklinga.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá 8,6% sjúklinga sem fengu ímetelstat. Tíðni 3. stigs eða 4. stigs innrennslistengdra viðbragða var 3,4%. Innrennslistengd viðbrögð voru yfirleitt væg eða miðlungs alvarleg. Algengustu innrennslistengdu viðbrögðin voru höfuðverkur (3,4%) og bakverkur (2,3%). Önnur merkjanleg innrennslistengd viðbrögð voru 3. stigs lágþrýstingur (0,6%), háþrýstingur (0,6%), bráður háþrýstingur (0,6%) og brjóstverkir sem ekki tengdust hjarta (0,6%). Innrennslistengd viðbrögð komu yfirleitt fram meðan á innrennslinu stóð eða stuttu eftir að því lauk (sjá kafla 4.2 og 4.4). Innrennslistengd viðbrögð leiddu til skammtaminnkunar eða frestunar á lotu hjá 0,6% sjúklinga, eða til þess að gert var tímabundið hlé á innrennsli eða innrennsli stöðvað hjá 5,7% sjúklinga. Meðferð var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,6% sjúklinga.

Lifur og gall

Hækkuð gildi ASAT, hækkuð gildi ALAT og hækkuð gildi ALP komu fram hjá 48,0%, 41,7% og 41,1% sjúklinga sem fengu ímetelstat, í sömu röð. Tíðni tilvika af stigi 3 eða stigi 4 var 2,3%, 4,0% og 0%, í sömu röð. Miðgildi tíma fram að því að fyrsta tilvik af ≥ 3 . stigi kom fram var 30,4 (bil: 25,9; 63,1) vikur fyrir hækkuð gildi ASAT og 32,0 (bil: 1,0; 84,1) vikur fyrir hækkuð gildi ALAT. Miðgildi tímalengdar tilvika af ≥ 3 . stigi var 1,2 (bil: 0,4; 2,4) vikur fyrir hækkuð gildi ASAT og 1,5 (bil: 0,7; 4,0) vikur fyrir hækkuð gildi ALAT. Tilvik (aukaverkun af hvaða stigi sem var sem kom fram við meðferð) leiddu til frestunar á lotu hjá 1,7% þegar um var að ræða hækkuð gildi ASAT og 0,6% sjúklinga þegar um var að ræða hækkuð gildi ALAT. Ekkert tilvik leiddi til þess að meðferð væri hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun eða ranga lyfjagið (svo sem hraða inndælingu eða gjöf staks skammts (push/bolus) í bláæð) skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og veita viðeigandi einkennameðferð og hefðbundna stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlíshemjandi lyf, önnur æxlíshemjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX80.

Verkunarháttur

Ímetelstat er ólígónúkleótíð-telómerasahemill sem binst mótsvæði (e. template region) RNA-hluta telómerasa manna (hTR, human telomerase), sem kemur í veg fyrir bindingu litningsenda (e. telomere).

Vitað er að telómerasavirkni og RNA-tjáning á hTERT (human telomerase reverse transcriptase) er marktækt augin þegar um er að ræða mergrangvöxtur (MDS) og illkynja stofnfrumur og forverafrumur (e. progenitor cells). Meðferð með ímetelstati leiðir til minnkunar á lengd litningsenda, hindrunar á fjölgun illkynja stofnfruma og forverafruma og örvunar á stýrðum frumudauða sem leiðir til fækkunar á illkynja klónum.

Lyfhrif

Ónæmissvörun

Við meðferð með ímetelstati í ráðlögðum skammti greindust mótefni gegn lyfinu (ADA) hjá 17% þátttakenda. Engar vísbendingar sáust um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi, en upplýsingar eru þó enn takmarkaðar.

Verkun og öryggi

Virgni ímetelstats var metin í 3. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra IMerge-rannsókn með samanburði við lyfleysu (MDS3001) hjá 178 fullorðnum sjúklingum með mergrangvöxt með væga eða miðlungsmikla-1 áhættu samkvæmt IPSS-skori (International Prognostic Scoring System) sem voru háðir blóðgjöf (þurftu ≥ 4 einingar af rauðum blóðkornum á 8 vikna tímabili síðustu 16 vikurnar fyrir slembiröðun). Greining á mergrangvexti til þátttöku var byggð á flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar frá 2008. Skilyrt var að gjaldgengir sjúklingar hefðu ekki svarað, hætt að svara eða væru ekki gjaldgengir fyrir lyf sem örva rauðkornamyndun (ESA-lyf); og að heildarfjöldi daufkyrninga væri $1,5 \times 10^9/l$ eða hærri og blóðflögur $75 \times 10^9/l$ eða hærri. Sjúklingar voru ekki gjaldgengir ef þeir voru með frumuerfðafræðilegan afbrigðileika með brottfalli í 5q (del5q) eða höfðu áður fengið meðferð með lenalídómíði eða vanmetýlerandi (e. hypomethylating) lyfjum.

Þátttakendum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá innrennsli í bláæð með ímetelstati ($n = 118$) 7,1 mg/kg eða lyfleysu ($n = 60$) sem gefið var á 2 klst. einu sinni á 4 vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnaði, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða þeir hættu í rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir fyrra umfangi gjafar rauðra blóðkorna og eftir IPSS-áhættuhópi. Sjúklingar fengu forlyfjagjöf með andhistamíni og barkstera áður en skammtur var gefinn til að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum. Frestun eða skammtaminnkun vegna eiturverkana af stigi 3 eða 4 sem komu fram við næsta áætlaða skammt var metin í samræmi við tilgreindar skammtabreytingar (sjá kafla 4.2). Allir sjúklingar fengu stuðningsmeðferð sem fól meðal annars í sér gjöf rauðra blóðkorna.

Af þeim 178 sjúklingum sem tóku þátt voru 62% karlar og 80% hvítir. Miðgildi aldurs var 72 ár (bil: 39 til 87 ár), 20% (36/178) sjúklinga voru < 65 ára, 47% (84/178) voru ≥ 65 til < 75 ára og 33% (58/178) voru ≥ 75 ára. Alls fengu 118 sjúklingar ímetelstat í að miðgildi 7,8 mánuði (bil: 0,03 til 32,5 mánuðir) og 59 sjúklingar fengu lyfleysu að miðgildi í 6,5 mánuði (bil: 0,03 til 26,7 mánuðir). Miðgildi eftirfylgnitíma var 19,5 mánuðir (bil: 1,4 til 36,2) í ímetelstat hópnum og 17,5 mánuðir (bil: 0,7 til 34,3) í lyfleysuhópnum. Helstu upphafseinkenni sjúkdómsins hjá verkunarþýðinu eru sýnd í töflu 6.

Tafla 6: Sjúkdómseinkenni í upphafi hjá sjúklingum með mergrangvöxt í 3. stigs rannsókn MDS3001

Sjúkdómseinkenni	Ímetelstat (N = 118)	Lyfleysa (N = 60)
Tími frá fyrstu greiningu		
Ár, miðgildi	3,5	2,8
ECOG-skor (0, 1, 2), n (%)		
0: Án einkenna	42 (35,6)	21 (35)
1: Með einkenni en fulla fótaferð	70 (59,3)	39 (65)
2: Með einkenni, liggur fyrir minna en 50% af deginum	6 (5,1)	0
IPSS-áhættuflokkun, n (%)		
Lág	80 (67,8)	39 (65)
Miðlungsmikil-1	38 (32,2)	21 (35)
Fyrri umfang gjafar rauðra blóðkorna^a, n (%)		
4 til 6 einingar	62 (52,5)	33 (55)
> 6 einingar	56 (47,5)	27 (45)
Flokkun samkvæmt WHO (2008), n (%)		
RS+ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Vantar	1 (0,8)	0
Upphafsgildi rauðkornavaka (EPO) í sermi, n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Vantar	5 (4,2)	2 (3,3)
Fyrri notkun ESA, n (%)		
Já	108 (91,5)	52 (86,7)
Nei	10 (8,5)	8 (13,3)

Skammstafanir: ECOG = Eastern cooperative oncology group; ESA = lyf sem örva rauðkornamyndun; IPSS = International Prognostic Scoring System; MDS = mergrangvöxtur; RS+ = járnagnarauðkorn með kjarnahring til staðar (ring sideroblast positive); RS- = járnagnarauðkorn með kjarnahring ekki til staðar (ring sideroblast negative); WHO = Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin.

^a Fyrri umfang gjafar rauðra blóðkorna er skilgreint sem mesti fjöldi eininga rauðra blóðkorna sem gefinn var á 8 vikna tímabili síðustu 16 vikurnar fyrir slembiröðun.

^b RS+ felur í sér: þrálátt blóðleysi með járnagnarauðkornum með kjarnahring (RARS)/þráláta frumufæð með fjöllínurangvexti (e. refractory cytopenia with multilineage dysplasia) og ≥ 15% járnagnarauðkorn með kjarnahring (RCMD-RS).

^c RS- felur í sér: annað.

Verkun var ákvörðuð á grundvelli hlutfalls sjúklinga sem náðu 8 vikum og 24 vikum án þess að þurfa gjöf rauðra blóðkorna (RBC-TI). RBC-TI er sett fram sem engin gjöf rauðra blóðkorna á einhverju samfelldu 8 vikna (56 daga) tímabili og á einhverju samfelldu 24 vikna (168 daga) tímabili, í sömu röð, óháð meðferðum sem var hætt eða notkun síðari krabbameinslyfjameðferða (meðferðarstefna). Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 7.

Tafla 7: Niðurstöður verkunar í 3. stigs rannsókn MDS3001

	Ímetelstat (N = 118)	Lyfleysa (N = 60)
Tíðni RBC-TI tímabils ≥ 8 vikur, fyrstu 24 vikurnar ^a		
RBC-TI ≥ 8 vikur, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95% CI fyrir svörunartíðni (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% mismunur (95% CI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-gildi ^d	0,002	
Tíðni RBC-TI tímabils ≥ 24 vikur, fyrstu 48 vikurnar ^a		
RBC-TI ≥ 24 vikur, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95% CI fyrir svörunartíðni (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% mismunur (95% CI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-gildi ^d	< 0.001	

CI = öryggisbil; RBC = rauð blóðkorn; TI = ekki þörf á blóðgjöf.

^a TI óháð meðferðum sem var hætt eða notkun síðari krabbameinslyfjameðferða (meðferðarstefna).

^b 95% öryggisbil fyrir svarhlutfall byggt á Exact Clopper-Pearson öryggisbili.

^c 95% öryggisbil fyrir mismun byggt á Wilson Score aðferð.

^d P-gildi er byggt á Cochran Mantel-Haenszel-prófi sem er lagskipt eftir fyrri umfangi gjafar rauðra blóðkorna ($\leq$ 6 samanborið við $>$ 6 einingar rauðra blóðkorna) og IPSS-áhættuhópi (væg samanborið við miðlungsmikla-1).

Miðgildi tímalengdar $\geq$ 8 vikna RBC-TI tímabils var 51,6 vikur og miðgildi aukningar blóðrauða á lengsta RBC-TI tímabilinu var 3,55 g/dl hjá þeim sem svöruðu ímetelstati.

Meðferðaráhrif ímetelstats hvað varðar RBC-TI tímabil $\geq$ 8 vikur voru þau sömu í öllum klínískt marktækum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum sem ekki höfðu járnagnarauðkorn með kjarnahring.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Rytelo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við mergrangvexti, þ.m.t. við mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði hjá börnum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Ímetelstat er gefið sem innrennsli í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar með öðrum íkomuleiðum.

Hjá einstaklingum með mergrangvöxt sem fengu 7,1 mg/kg af ímetelstati með innrennsli í bláæð á 2 klukkustundum var margfeldismeðaltal (fráviksstuðull [CV] %) hámarksþéttni (C_{max}) í plasma 89,5 míkrog/ml (27,3%) og hámarksþéttni kom fram við lok innrennslisins. C_{max} sýnir að ímetelstat safnast ekki upp á milli meðferðarlota við gjöf á fjögurra vikna fresti hjá sjúklingum með mergrangvöxt.

Dreifing

Próteinbinding ímetelstats í plasma hjá mönnum var 94%.

Umbrot

Ímetelstat umbrotnar líklega í smærri brot fyrir tilstilli núkleasa í vefjum.

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal (CV%) helmingunartíma ímetelstats í plasma er u.þ.b. 4,9 klukkustundir (43,2%) hjá sjúklingum með mergrangvöxt eftir 7,1 mg/kg skammt.

Línulegt/ólínulegt samband

AUC_{0-24h} ímetelstats í plasma eykst meira en í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 0,4 til 11,0 mg/kg.

Sérstakir sjúklingahópar

Engin marktæk gögn liggja fyrir um mat á lyfjahvörfum ímetelstats hjá sérstökum sjúklingahópum.

Af þátttakendum með mergrangvöxt sem fengu ímetelstat í rannsókn MDS3001 voru, byggt á lifrarprófum (NCI-ODWG), 31 þátttakandi með lítillega óeðlileg lifrarpróf (heildargallrauði $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, eða heildargallrauði $> 1 \times$ til $1,5 \times$ ULN (stig 1) og hvaða ASAT sem er), 17 þátttakendur með í meðallagi óeðlileg lifrarpróf (heildargallrauði $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN (stig 2) og hvaða ASAT sem er) og 2 þátttakendur með verulega óeðlileg lifrarpróf (heildargallrauði $> 3 \times$ ULN (stig 3) og hvaða ASAT sem er).

Samkvæmt kreatínínúthreinsun (CrCL) voru 42 þátttakendur með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 60 til < 90 ml/mín.), 39 þátttakendur með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til < 60 ml/mín.) og 1 þátttakandi með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15 til < 30 ml/mín.).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Í 6 mánaða rannsókn á músum og 9 mánaða rannsókn á öpum kom fram skammtaháð aukning á þyngd lifrar og nýrna. Smásjárgreining sýndi vægar til í meðallagi miklar breytingar í lifur (bólgufrumubletti, fjölgun Kupffer-frumna, útfellingu litarefna, háræðavíkkun) og breytingar í nýrum (þykkun á hnoðrahengi, gauklabólgu/herslismein, millivefjaútfellingar, blæðingu í nýrnapiplum, próteinafsteypur). Þessar breytingar gengu að öllu leyti eða að hluta til baka eftir 8 til 14 vikur án meðferðar. Engar marktækar breytingar urðu á breytum lifrar- eða nýrnastarfsemi. Í þessum rannsóknum voru mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) hjá músum og stærstu skammtar sem ekki voru alvarlega eitradir (HNSTD) hjá öpum skilgreind sem stærstu skammtar sem gefnir voru, sem gáfu útsetningu sem var allt að 2,4- og 28,1-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt, í sömu röð.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ímetelstats.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Hugsanleg erfðaeiturhrif af völdum ímetelstats sáust ekki í rannsóknum *in vitro* og *in vivo*.

Frjósemi

Mat á áhrifum á æxlunarfæri í rannsóknum á langvinnum eiturhrifum eftir endurtekna skammta bendir til möguleika á skertri frjósemi kvendýra. Rýrnun legslímhúðar kom fram hjá öpum sem fengu 14,1 mg/kg einu sinni í viku í 9 mánuði þar sem meðalútsetning (miðað við AUC) var um það bil 20,0-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Þessi áhrif gengu til baka eftir 14 vikna bataferli.

Engar sýnilegar eða vefjafræðilegar breytingar komu fram á æxlunarfæravefjum karldýra við neina þá skammta sem prófaðir voru í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum eftir endurtekna skammta (allt að 18,8 mg/kg hjá músum og 14,1 mg/kg hjá öpum), þar sem meðalútsetning (miðað við AUC) var 2,4-föld (mýs) og 28,1-föld (apar) útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Þroski fósturvísis/fósturs

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fósturvísis/fósturs var ímetelstat í skömmtunum 4,7, 14,1 eða 28,2 mg/kg gefnir ungafullum músum og kanínum á tímabili líffæramyndunar. Ímetelstat var ekki vansköpunarvaldur og engin merki voru um vansköpun fósturs hjá músum. Aukning á samvöxnum bringubeinsliðum kom fram við 28,2 mg/kg hjá kanínum, skammtur sem er talinn hafa eiturverkun á móður með hliðsjón af lækun á meðalþyngd á meðgöngu. Banvæn áhrif á fósturvísa komu fram við 28,2 mg/kg hjá báðum dýrategundum, nánar tiltekið fjölgun fósturláta eftir hreiðrun vegna aukningar á snemmkominni fósturvisun, sem leiddi til fækkunar lífvænlegra fóstura og lifandi unga á hvert dýr. Engin marktæk fjölgun fósturláta eftir hreiðrun kom fram við útsetningu (miðað við AUC) sem var allt að 1,5-föld (mýs) eða 13,0-föld (kanínur) útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Ekki er vitað hvaða þýðingu þessi áhrif hafa hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumkarbónat (til að stilla sýrustig)
Saltsýra (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

4 ár.

Tilbúin lausn

Blönduð lausn

Notið strax til að útbúa þynnta lausn fyrir innrennsli í bláæð.

Þynnt lausn

Notið lausnina innan 48 klst. þegar hún er geymd í kæli við 2 °C til 8 °C (nær yfir heildartímann frá því að lyfið er blandað þar til innrennslinu er lokið).

Notið lausnina innan 18 klst. þegar hún er geymd við stofuhita 20 °C til 25 °C (nær yfir heildartímann frá því að lyfið er blandað þar til innrennslinu er lokið).

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 48 klst. við 2 °C til 8 °C eða í 18 klst. við 20 °C til 25 °C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).
Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rytelo 47 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn er glært, 8 ml hettuglas úr gleri af gerð 1 með klóróbútýlgúmmítappa og álinnsigli sem smellt er af með dökkgrænu plastloki.
Pakkningastærð: 1 hettuglas.

Rytelo 188 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn er glært, 10 ml hettuglas úr gleri af gerð 1 með klóróbútýlgúmmítappa og álinnsigli sem smellt er af með kóngabláu plastloki.
Pakkningastærð: 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um undirbúning, gjöf og meðhöndlun

Rytelo er hvítt til beinhvítt eða lítið eitt gulleitt frostþurrkað duft sem eingöngu er ætlað til innrennslis í bláæð og verður að blanda og þynna fyrir gjöf.

Blöndun

- Reiknið út skammtinn af Rytelo (mg alls) byggt á líkamsþyngd sjúklings (kg):
Líkamsþyngd (X kg) × skammtur (7,1 mg/kg, nema þegar skammtaminnkun í 5,6 mg/kg eða 4,4 mg/kg er leyfð).
- Ákvarðið fjölda Rytelo-hettuglása sem þarf að nota. Hugsanlega þarf að nota fleiri en eitt hettuglas til að fá fullan skammt. Hvert Rytelo-hettuglas inniheldur 47 mg eða 188 mg.
- Takið Rytelo-hettuglösina úr kælikápnunum. Leyfið hettuglösunum að standa í 10 til 15 mínútur (ekki lengur en í 30 mínútur) til að ná stofuhita 20 °C til 25 °C áður en þau eru blönduð.
- Blandið hvert hettuglas af Rytelo í samræmi við styrkleika og leiðbeiningarnar sem tilgreindar eru hér að neðan:
 - *Rytelo-hettuglös sem innihalda 47 mg af stofni fyrir innrennslisþykknir, lausn*
Sprautið 1,8 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn beint á frostþurrkaða duftið til að fá nothæft magn sem nemur 1,5 ml. Lokastyrkur blandaðrar lausnar er 31,4 mg/ml í hverju hettuglasi.
 - *Rytelo-hettuglös sem innihalda 188 mg af stofni fyrir innrennslisþykknir, lausn*
Sprautið 6,3 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn beint á frostþurrkaða duftið til að fá nothæft magn sem nemur 6,0 ml. Lokastyrkur blandaðrar lausnar er 31,4 mg/ml í hverju hettuglasi.

Hvert hettuglas inniheldur yfirfyllingarmagn til að vega á móti vökvatapi við blöndun og uppdrátt á blandaðri lausn, sem leiðir til lokastyrksins 31,4 mg/ml sem tilgreindur er hér að framan.

- Hringsnúið hverju hettuglasi varlega til að forðast froðumyndun þar til duftið hefur blandast að fullu (ekki lengur en 15 mínútur). Má ekki hrista.
- Skoðið blönduðu lausnina fyrir þynningu með tilliti til agna og litabreytinga. Blandaða lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða örlítið skýjuð lausn, nánast laus við sýnileg aðskotaefni,

agnir og/eða örður. Notið ekki lausnina ef litabreytingar hafa orðið á henni eða hún inniheldur einhverjar agnir.

- Notið blönduðu lausnina strax til að undirbúa þynntu Rytelo-lausnina í innrennslispokanum (sjá kafla 6.3).

Þynning

- Reiknið út magn blönduðu lausnarinnar sem þarf fyrir sjúklinginn byggt á líkamsþyngd hans.

$$\text{Magn (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (7,1 mg/kg, nema þegar skammtaminnkun í 5,6 mg/kg eða 4,4 mg/kg er leyfð)}}{31,4 \text{ mg/ml (styrkur blandaðrar lausnar)}}$$

- Bætið nauðsynlegu magni af blandaðri lausn í 500 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Fargið umframvökva sem eftir verður í hettuglasinu/-glösunum og ekki þarf að nota til að fá tilskilinn skammt.
- Hvolfið innrennslispokanum varlega að minnsta kosti 5 sinnum til að tryggja að blandaða lausnin sé vel blönduð. Ekki má hrista innrennslispokann fyrir gjöf.

Geymsla þynntrar lausnar

- Notið lausnina innan 48 klst. þegar hún er geymd í kæli við 2 °C til 8 °C (nær yfir heildartímann frá því að lyfið er blandað þar til innrennslinu er lokið), sjá kafla 6.3.
- Notið lausnina innan 18 klst. þegar hún er geymd við stofuhita 20 °C til 25 °C (nær yfir heildartímann frá því að lyfið er blandað þar til innrennslinu er lokið), sjá kafla 6.3.

Förgun

- Engin sérstök fyrirmæli um förgun. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 07. mars 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rytelo 47 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn ímetelstat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur ímetelstatnatríum sem jafngildir 47 mg af ímetelstati. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 31,4 mg af ímetelstati.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumkarbónat og/eða saltsýra (til að stilla sýrustig).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1894/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rytelo 47 mg þykknisstofn

ímetelstat

Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

47 mg

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rytelo 188 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn ímetelstat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur ímetelstatnatrium sem jafngildir 188 mg af ímetelstati. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 31,4 mg af ímetelstati.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumkarbónat og/eða saltsýra (til að stilla sýrustig).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1894/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rytelo 188 mg þykknisstofn

ímetelstat

Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

188 mg

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rytelo 47 mg stofn fyrir innrennslispykkni, lausn
Rytelo 188 mg stofn fyrir innrennslispykkni, lausn
ímetelstat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rytelo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Rytelo
3. Hvernig Rytelo er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rytelo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rytelo og við hverju það er notað

Rytelo er lyf sem inniheldur virka efnið ímetelstat. Ímetelstat er lyf sem kallast „telómerasahemill“.

Rytelo er notað hjá fullorðnum með blóðleysi (lítið magn rauðra blóðkorna) af völdum mergrangvaxtar (MDS), sem er tegund krabbameins. Það er notað til meðferðar við blóðleysi hjá sjúklingum sem þurfa á gjöf rauðra blóðkorna að halda og svara ekki vel meðferð með rauðkornavökum (hormón sem örvar framleiðslu rauðra blóðkorna) eða geta ekki fengið slíka meðferð.

Hjá einstaklingum með mergrangvöxt framleiðir beinmergurinn ekki nægilega mikið af heilbrigðum blóðfrumum og það eru afbrigðilegar frumur í blóðinu og/eða beinmergnum sem þroskast ekki eðlilega. Slíkt getur valdið blóðleysi, þreytu eða orkuleysi.

Rytelo verkar með því að hindra ensím (prótein) sem kallast „telómerasi“ og hjálpar krabbameinsfrumum að vaxa og skipta sér. Þetta stöðvar vöxt óeðlilegra krabbameinsfrumna í beinmergnum og gerir beinmergnum kleift að framleiða eðlilegar blóðfrumur, sem getur dregið úr þreytu.

2. Áður en byrjað er að gefa Rytelo

Ekki má nota Rytelo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ímetelstati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum **áður en Rytelo er gefið** ef:

- þú ert kona sem getur eignast börn – sjá „Meðganga og brjóstagjöf“ og „Frjósemi“ í kafla 2.
- þú hefur nýlega fengið viðbrögð eins og marbletti af litlu tilefni, óeðlilega mikla blæðingu, blóðnasir, blóð í þvagi eða hægðum eða önnur merki um blæðingu.
- þú ert með einkenni sýkingar svo sem hita, kuldahroll, vanlíðan eða einhver önnur merki um sýkingu.

Blæðingar, marblettir eða sýkingar geta versnað ef ákveðnum tegundum blóðfrumna fer að fækka eftir að þú hefur fengið Rytelo – sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Til að hafa stjórn á fjölda blóðfrumna og fylgjast með þér með tilliti til sértækra aukaverkana mun lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn:

- taka blóðprufur fyrir hvern skammt,
- taka aukablóðprufur í hverri viku eftir fyrstu tvo skammtana og
- hugsanlega gefa þér lyf til að hjálpa til við að vinna gegn sýkingum eða framleiða fleiri blóðfrumur ef fjöldi blóðfrumna er lítill.

Aukaverkanir sem kallast „**innrennslistengd viðbrögð**“ geta komið fram meðan á meðferð með Rytelo stendur eða stuttu eftir að henni lýkur. Þessi viðbrögð geta verið væg eða alvarleg. Til að koma í veg fyrir þessi viðbrögð verða þér gefin lyf að minnsta kosti 30 mínútum áður en þú færð Rytelo og fylgst verður náið með þér í að minnsta kosti eina klukkustund eftir lyfjagjöfina.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einkenni innrennslistengdra viðbragða, þar á meðal: lágan eða mjög háan blóðþrýsting, skyndilega mæði, þróttleysi, vanlíðan, höfuðverk, ógleði, uppköst, niðurgang, óvenjulega mikla svitamyndun, kláða eða roða í húð, bólgu, hita eða verki í einhverjum líkamshlutum (svo sem brjóstverki, kviðverki, liðverki, bak- eða beinverki) – sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Börn og unglingar

Rytelo má ekki gefa börnum og unglíngum undir 18 ára aldri. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort notkun lyfsins sé örugg hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rytelo

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er mikilvægt að láta lækinn vita af því áður en meðferð með Rytelo hefst.

- **Meðganga**

Ímetelstat **er hvorki ætlað** til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Konum sem geta orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rytelo stendur og í a.m.k. 1 viku eftir síðasta skammtinn. Ráðfærðu þig við lækinn eða hjúkrunarfræðing um hvaða getnaðarvörn hentar þér best til að koma í veg fyrir þungun.

Segðu læknum samstundis frá því ef þú verður þunguð eða heldur að þú sért þunguð meðan á meðferð með Rytelo stendur. Lækinn eða hjúkrunarfræðingur mun láta þig taka þungunarpróf áður en meðferðin hefst.

- **Brjóstagjöf**

Ekki er þekkt hvort ímetelstat skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. **Ekki má hafa barn á brjósti** meðan á meðferð með Rytelo stendur – og í 1 viku eftir að síðasti skammtur hefur verið gefinn.

Frjósemi

Rytelo getur dregið úr frjósemi hjá konum. Þetta þýðir að ef þú ert kona gætir þú átt í erfiðleikum með að verða þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur eða eftir að henni lýkur.

Akstur og notkun véla

Rytelo getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða eða notkunar verkfæra eða véla. Ekki aka, hjóla eða stjórna verkfærum eða vélum ef þú finnur fyrir þreytu eða máttleysi eða hefur einhver einkenni sem geta haft áhrif á getu þína til að gera þetta fyrr en einkennin eru horfin – sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Rytelo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 35 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum skammti (skammtur sjúklings sem vegur 80 kg). Þetta jafngildir u.þ.b. 1,8% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig Rytelo er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur með reynslu af meðferð blóðsjúkdóma mun gefa þér Rytelo.

Hvernig Rytelo er gefið

- Lyfið er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð.
- Rytelo er venjulega gefið á 2 klukkustundum.
- Lyfið er gefið á 4 vikna fresti.

Hversu mikið þú færð af Rytelo

Ráðlagður skammtur er 7,1 mg af Rytelo fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Læknirinn metur hvort skammturinn henti þér. Það fer eftir því hvernig þú bregst við lyfinu hvort læknirinn:

- stöðvi innrennslið og hefji það aftur hægar
- fresti því að gefa innrennslið og ákveði að gefa það annan dag
- minnki skammtinn
- eða hætti meðferð með Rytelo.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú færð meðferð með Rytelo.

Lyf sem gefin eru fyrir meðferð með Rytelo

Að minnsta kosti 30 mínútum fyrir hvern skammt af Rytelo mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa þér lyf til að draga úr aukaverkunum af völdum innrennslisins (innrennslistengdum viðbrögðum) – nánari upplýsingar eru í kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Ef þú missir af skammti

Ef þú missir af eða frestar gjöf Rytelo er mjög mikilvægt að bóka annan tíma eins fljótt og auðið er. Skammtaáætlunin heldur síðan áfram samkvæmt ávísun – á 4 vikna fresti.

Ef gefinn er stærri skammtur af Rytelo en mælt er fyrir um

Þar sem þjálfað heilbrigðisstarfsfólk á heilbrigðisstofnun gefur þér innrennslið er ólíklegt að ofskömmun eigi sér stað. Ef þetta gerist mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur fylgjast með aukaverkunum hjá þér.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum þessara alvarlegu aukaverkana. **Þú gætir þurft á bráðri læknismeðferð að halda.**

Mjög algengar: (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lág gildi blóðflagna í blóði (blóðflagnafæð)
 - sem geta falið í sér eftirfarandi einkenni: marbletti af litlu tilefni eða óeðlilega mikla blæðingu, marbletti eða blóðuppsöfnun (margúll), langvarandi blæðingu úr sárum, blóðnasir, blóð í þörmum, þvagi eða hægðum eða svartar hægðir.
- Lág gildi daufkyrninga í blóði (daufkyrningafæð)
 - sem geta falið í sér eftirfarandi einkenni: hita, hósta, særindi í hálsi, kuldahroll, vanlíðan eða einhver önnur merki um sýkingu.

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Innrennslistengdar aukaverkanir (koma fram meðan á innrennsli stendur eða eftir það)
 - sem geta hugsanlega verið alvarlegar og falið í sér eitt eða fleira af eftirfarandi: lágan eða mjög háan blóðþrýsting, skyndilega mæði, þróttleysi, vanlíðan, höfuðverk, ógleði, uppköst, niðurgang, óvenjulega mikla svitamyndun, kláða eða roða í húð, bólgu, hita eða verki í einhverjum líkamshlutum (svo sem brjóstverki, kviðverki, liðverki, bak- eða beinverki).
- Sýking í blóðrásinni (sýklasótt)

Aðrar aukaverkanir

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef eitthvað af eftirfarandi aukaverkunum koma fram.

Mjög algengar: (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð) – kemur fram á blóðprufum
- slappleiki eða almennt orkuleysi eða þróttleysi
- þreyta
- höfuðverkur
- þvagfærasýking
- hækkuð gildi lifrarensíma – kemur fram á blóðprufum.

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- liðverkir
- kláði í húð eða kláðatilfinning
- yfirlið
- óreglulegur eða óeðlilega hraður hjartsláttur (gáttatif eða gáttaflökt).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rytelo

Heilbrigðisstarfsfólk á viðkomandi sjúkrahúsi eða heilbrigðisstofnun mun geyma Rytelo. Upplýsingar um geymslu eru eftirfarandi:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miða á hettuglasinu á eftir EXP.
- Óopnað hettuglas: Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Má ekki frjósa.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rytelo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ímetelstat. Hvert hettuglas inniheldur ímetelstatnatrium sem jafngildir 47 mg eða 188 mg af ímetelstati. Eftir blöndun inniheldur hver millilítri af lausninni 31,4 mg/ml af ímetelstati.
- Önnur innihaldsefni eru natriumkarbónat og/eða saltsýra (til að stilla sýrustig) – sjá kafla 2, „Rytelo inniheldur natrium“.

Lýsing á útliti Rytelo og pakkningastærðir

Rytelo er beinhvítur eða lítið eitt gulleitur stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn). Rytelo kemur sem stakur skammtur í hettuglasi sem inniheldur 47 mg eða 188 mg af ímetelstati.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og á öskjunni á eftir „EXP“.

Leiðbeiningar um undirbúning, gjöf og meðhöndlun

Fjöldi hettuglasa sem notaður er fyrir stakan skammt fer eftir þyngd sjúklingsins.

Rytelo er hvítt til beinhvítt eða lítið eitt gulleitt frostþurrkað duft sem eingöngu er ætlað til innrennslis í bláæð og verður að blanda og þynna fyrir gjöf.

Forlyfjagjöf og eftirlit með innrennslistengdum viðbrögðum

Ávallt skal gefa lyfjaforgjöf áður en Rytelo er gefið til að koma í veg fyrir eða draga úr hugsanlegum innrennslistengdum viðbrögðum. Sjúklingar skulu fá lyfjaforgjöf með dífenhýdráminni (25 til 50 mg) og hýdrókortisóni (100 til 200 mg), eða sambærilegu, að minnsta kosti 30 mínútum áður en Rytelo er gefið.

Fylgjast skal með aukaverkunum hjá sjúklingum í a.m.k. eina klukkustund eftir að innrennsli lýkur. Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun einkenna í kafla 4.2 og 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins.

Blöndun

- Reiknið út skammtinn af Rytelo (mg alls) byggt á líkamsþyngd sjúklings (kg):
Líkamsþyngd (X kg) × skammtur (7,1 mg/kg, nema þegar skammtaminnkun í 5,6 mg/kg eða 4,4 mg/kg er leyfð).
- Ákvarðið fjölda Rytelo-hettuglasa sem þarf að nota. Hugsanlega þarf að nota fleiri en eitt hettuglas til að fá fullan skammt. Hvert Rytelo-hettuglas inniheldur 47 mg eða 188 mg.
- Takið Rytelo-hettuglösina úr kælikápnunum. Leyfið hettuglösunum að standa í 10 til 15 mínútur (ekki lengur en í 30 mínútur) til að ná stofuhita 20 °C til 25 °C áður en þau eru blönduð.
- Blandið hvert hettuglas af Rytelo í samræmi við styrkleika og leiðbeiningarnar sem tilgreindar eru hér að neðan:
 - *Rytelo-hettuglös sem innihalda 47 mg af stofni fyrir innrennslisþykknir, lausn*
Sprautið 1,8 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn beint á frostþurrkaða duftið til að fá nothæft magn sem nemur 1,5 ml. Lokastyrkur blandaðrar lausnar er 31,4 mg/ml í hverju hettuglasi.
 - *Rytelo-hettuglös sem innihalda 188 mg af stofni fyrir innrennslisþykknir, lausn*
Sprautið 6,3 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn beint á frostþurrkaða duftið til að fá nothæft magn sem nemur 6,0 ml. Lokastyrkur blandaðrar lausnar er 31,4 mg/ml í hverju hettuglasi.

Hvert hettuglas inniheldur yfirfyllingarmagn til að vega á móti vökvatapi við blöndun og uppdrátt á blandaðri lausn, sem leiðir til lokastyrksins 31,4 mg/ml sem tilgreindur er hér að framan.

- Hringsnúðið hverju hettuglasi varlega til að forðast froðumyndun þar til duftið hefur blandast að fullu (ekki lengur en 15 mínútur). Má ekki hrista.
- Skoðið blönduðu lausnina fyrir þynningu með tilliti til agna og litabreytinga. Blandaða lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða örlítið skýjuð lausn, nánast laus við sýnileg aðskotaefni, agnir og/eða örður. Notið ekki lausnina ef litabreytingar hafa orðið á henni eða hún inniheldur einhverjar agnir.
- Notið blönduðu lausnina strax til að undirbúa þynntu Rytelo-lausnina í innrennslispokanum.

Þynning

- Reiknið út magn blönduðu lausnarinnar sem þarf fyrir sjúklinginn byggt á líkamsþyngd hans.

$$\text{Magn (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (7,1 mg/kg, nema þegar skammtaminnkun í 5,6 mg/kg eða 4,4 mg/kg er leyfð)}}{31,4 \text{ mg/ml (styrkur blandaðrar lausnar)}}$$

- Bætið nauðsynlegu magni af blandaðri lausn í 500 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríðlausn. Fargið umframvökva sem eftir verður í hettuglasinu/-glösunum og ekki þarf að nota til að fá tilskilinn skammt.
- Hvolfið innrennslispokanum varlega að minnsta kosti 5 sinnum til að tryggja að blandaða lausnin sé vel blönduð. Ekki má hrista innrennslispokann fyrir gjöf.

Geymsla þynntrar lausnar

- Notið lausnina innan 48 klst. Þegar hún er geymd í kæli við 2 °C til 8 °C (nær yfir heildartímann frá því að lyfið er blandað þar til innrennslinu er lokið).
- Notið lausnina innan 18 klst. Þegar hún er geymd við stofuhita 20 °C til 25 °C (nær yfir heildartímann frá því að lyfið er blandað þar til innrennslinu er lokið).
- Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 48 klst. Við 2 °C til 8 °C eða í 18 klst. Við 20 °C til 25 °C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. Við 2 °C til 8 °C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildaðar smitgátaraðstæður.

Lyfjagjöf

- Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 2 klukkustundum (þ.e. 250 ml/klst.). Hvorki má gefa lyfið með hraðri inndælingu né sem stakan skammt (e. intravenous push/bolus) í bláæð.
- Sjá hér að neðan og töflu 3 í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins til að fá upplýsingar um minni innrennslishraða sem getur verið nauðsynlegur vegna innrennslistengdra viðbragða.

Breytingar á hraða lyfjagjafar vegna innrennslistengdra viðbragða

Aukaverkun	Alvarleikastig ^a	Tilvik	Breyting á meðferð
Innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins)	2. eða 3. stig	Fyrsta og annað tilvik	• Gerið hlé á innrennslinu þar til aukaverkun hefur gengið til baka eða hefur náð 1. stigi^a • Hefjið innrennsli á ný með 50% af þeim innrennslishraða sem lyfið var gefið á áður en aukaverkun kom fram (þ.e. 125 ml/klst.)

1. stig: væg; 2. stig: meðalalvarleg; 3. stig: alvarleg

Förgun

- Engin sérstök fyrirmæli um förgun. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.