

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rytelo 47 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Rytelo 188 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Rytelo 47 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra imetelstato natrio druskos, atitinkančios 47 mg imetelstato.
Ištirpinus 1 ml tirpalo yra 31,4 mg imetelstato.

Rytelo 188 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra imetelstato natrio druskos, atitinkančios 188 mg imetelstato.
Ištirpinus 1 ml tirpalo yra 31,4 mg imetelstato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti ar beveik balti arba gelsvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rytelo skirtas monoterapijai suaugusiems pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma anemija dėl labai mažos, mažos ar vidutinės rizikos mielodisplastinių sindromų (MDS), nesusijusių su izoliuotos 5q citogenetinės delecijos (nedel 5q) anomalija, kurių reakcija į gydymą eritropoetinu buvo nepakankama arba toks gydymas jiems netinka (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Rytelo turi skirti ir prižiūrėti gydytojai ir sveikatos priežiūros specialistai, turintys hematologinių ligų gydymo patirties.

Prieš skiriant kiekvieną dozę rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą ir kepenų funkcijos tyrimus. Papildomai po pirmųjų dviejų dozių rekomenduojama kas savaitę atlikti bendrą kraujo tyrimą atlikti (žr. 4.4 skyrių).

Prieš skiriant pirmąją Rytelo dozę vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą (žr. 4.6 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama Rytelo dozė yra 7,1 mg/kg kūno masės, skiriama infuzijos į veną būdu kas 4 savaites. Gydymą Rytelo reikia nutraukti, jei po 24 gydymo savaičių (6 dozių) pacientui nesumažėja

eritrocitų masės (EM) tranafuzijos poreikis arba bet kuriuo metu pasireiškus nepriimtinau toksiskumui.

Premedikacija dėl galimų su infuzija susijusių reakcijų

Likus mažiau nei 30 minučių iki Rytelo dozės infuzijos, pacientams reikia skirti premedikaciją difenhidraminu (25–50 mg) ir hidrokortizonu (100–200 mg) arba jam lygiaverčiu vaistiniu preparatu. Premedikaciją reikia skirti prieš skiriant bet kurią Rytelo dozę, siekiant išvengti galimų su infuzija susijusių reakcijų arba jas sumažinti (žr. 4.4 skyrių).

Dozės koregavimas

Rekomenduojamas dozės mažinimas visų 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų atveju pateiktas 1 lentelėje.

Norint suvaldyti 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamas reakcijas, dozę gali tekti atidėti, ją sumažinti arba nutraukti gydymą; ši informacija pateikta 2, 3 ir 4 lentelėse. Jei pacientas netoleruoja mažiausios 4,4 mg/kg dozės, gydymą Rytelo gali tekti nutraukti visam laikui.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas dėl visų 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų

Dozės mažinimas	Dabartinė dozė	Sumažinta dozė
Pirmasis dozės sumažinimas	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Antrasis dozės sumažinimas	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

3 ir 4 laipsnio hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Atidėkite gydymą Rytelo, jei absoliutus neutrofilų kiekis yra mažesnis nei $1,0 \times 10^9/l$ arba trombocitų kiekis yra mažesnis nei $50 \times 10^9/l$. Koreguokite dozę, kaip aprašyta 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės koregavimas dėl 3 ir 4 laipsnio hematologinių nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis ^{a, b}	Kada pasireiškia	Gydymo koregavimas
Trombocitopenija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	3 laipsnio	Pirma	• Atidėkite gydymą, kol trombocitų kiekis bus $\geq 50 \times 10^9/l$ • Tęskite gydymą tuo pačiu dozės lygiu
		Antra ir trečia	• Atidėkite gydymą, kol trombocitų kiekis bus $\geq 50 \times 10^9/l$ • Tęskite gydymą sumažinę dozę vienu lygiu
	4 laipsnio	Pirma ir antra	• Atidėkite gydymą, kol trombocitų kiekis bus $\geq 50 \times 10^9/l$ • Tęskite gydymą sumažinę dozę vienu lygiu
Neutropenija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	3 laipsnio	Pirma	• Atidėkite gydymą, kol absoliutus neutrofilų kiekis bus $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Tęskite gydymą tuo pačiu dozės lygiu
		Antra ir trečia	• Atidėkite gydymą, kol absoliutus neutrofilų kiekis bus $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Tęskite gydymą sumažinę dozę vienu lygiu
	4 laipsnio	Pirma ir antra	• Atidėkite gydymą, kol absoliutus neutrofilų kiekis bus $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Tęskite gydymą sumažinę dozę vienu lygiu

^a Sunkumo laipsnis pagal Nacionalinio vėžio instituto (NCI) bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (BNRTK), 4.03 versija.

^b 3 laipsnis: sunkus; 4 laipsnis: keliantis pavojų gyvybei

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Skiriamos dozės koregavimas dėl su infuzija susijusių reakcijų aprašytas 3 lentelėje.

3 lentelė. Skiriamos dozės koregavimas dėl su infuzija susijusių reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis ^{a, b}	Kada pasireiškia	Gydymo koregavimas
Su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	2 arba 3 laipsnio	Pirma ir antra	- Nutraukite infuziją, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks arba jų intensyvumas sumažės iki 1^b laipsnio - Tęskite infuziją, sumažinę prieš nepageidaujamiems reiškiniams pasireiškiant skirtą dozę 50 % (t. y., 125 ml/val.)
		Trečia	2 laipsnio atveju sustabdykite infuziją. Galima tęsti skiriant kitą dozę 3 laipsnio atveju nutraukite gydymą
	4 laipsnio	Pirma	- Sustabdykite infuziją - Skirkite palaikomąją priežiūrą ir nutraukite gydymą

^a Sunkumas pagal NCI BNRTK, 4.03 versija.

^b 1 laipsnis: nesunkus; 2 laipsnis: vidutinis; 3 laipsnis: sunkus; 4 laipsnis: keliantis pavojų gyvybei

Dozės koregavimas dėl kitų nepageidaujamų reakcijų į vaistą, įskaitant padidėjusių kepenų funkcijos tyrimus, aprašytas 4 lentelėje.

4 lentelė. Dozės koregavimas dėl nehematologinių nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis ^{a, b}	Kada pasireiškia	Gydymo koregavimas
Kitos nepageidaujamos reakcijos į vaistus, įskaitant padidėjusių kepenų funkcijos tyrimus (žr. 4.8 skyrių)	3 arba 4 laipsnio	Pirma ir antra	- Atidėkite gydymą, kol nepageidaujamos reakcijos bus 1^b arba pradinio laipsnio - Tęskite gydymą sumažinę dozę vienu lygiu

^a Sunkumo laipsnis pagal NCI BNRTK, 4.03 versija.

^b 1 laipsnis: nesunkus; 2 laipsnis: vidutinis; 3 laipsnis: sunkus; 4 laipsnis: keliantis pavojų gyvybei

Praleistos dozės

Praleidus suplanuotą dozę, pacientui reikia kuo greičiau suleisti Rytelo ir toliau skirti dozes, kaip nurodyta, su 4 savaitėmis pertrauka tarp dozių.

Ypatingos populiacijos

Vyresnio amžiaus pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės keisti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas [KrKl] nuo 30 iki < 90 ml/min), dozės keisti nereikia. Nėra pakankamai duomenų apie pacientus, turinčius sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (KrKl nuo 15 iki < 30 ml/min) arba sergančius galutinės stadijos inkstų liga, kad būtų galima rekomenduoti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės nereikia koreguoti pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimai yra nežymiai arba vidutiniškai pakitę (bendras bilirubinas $\leq$ viršutinė normos riba [VNR] ir aspartataminotransferazė [AST] $>$ VNR arba bendras bilirubinas $>$ nuo $1 \times$ iki $1,5 \times$ VNR (1 laipsnis) ir bet kokia AST) arba (bendras bilirubinas $>$ nuo $1,5 \times$ iki $3 \times$ VNR (2 laipsnis) ir bet kokia AST). Nėra pakankamai duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcijos tyrimai yra labai pakitę (bendras bilirubinas $> 3 \times$ VNR (3 laipsnis) ir bet kokia AST), kad būtų galima rekomenduoti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Rytelo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, kurių amžius nuo 28 parų iki 18 metų dar nenustatytas. Duomenų nėra.

Jaunesniems nei 28 parų naujagimiams Rytelo vartojimas neaktualus.

Vartojimo metodas

Rytelo yra leidžiamas į veną.

Rytelo skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš skiriant Rytelo infuzijai į veną, jis turi būti ištirpintas ir praskiestas aseptiniu būdu, prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Infuziją į veną suleiskite per 2 valandas (t. y. 250 ml/val.). Informacijos apie sumažinto greičio infuzijas, kurias gali tekti taikyti dėl su infuzija susijusių reakcijų, pateikta 4.2 skyriaus 3 lentelėje. Neskirkite kaip greitos intraveninės ar boliusinės injekcijos.

Vaistinio preparato tirpinimo ir skiedimo prieš vartojimą instrukcijos pateiktos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Trombocitopenija

Gydymo Rytelo laikotarpiu buvo pranešta apie trombocitopeniją, įskaitant naujai pasireiškusią arba sunkesnio 3 arba 4 laipsnio trombocitopeniją (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant kiekvieną Rytelo dozę, kas savaitę po pirmųjų dviejų dozių ir bet kuriuo 3 ar 4 laipsnio trombocitopenijos atveju, arba remiantis klinikinėmis indikacijomis, reikia stebėti bendrą kraujo ląstelių kiekį. Pacientai, kuriems nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, turi būti stebimi dėl kraujavimo. Prireikus turi būti įvertintas trombocitų perpylimo poreikis. Pacientams reikėtų patarti nedelsiant pranešti apie bet kokius mėlynių ar kraujavimo požymius ar simptomus. Kitos dozės injekciją reikia atidėti ir tęsti gydymą skiriant tą pačią arba sumažintą dozę remiantis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Neutropenija

Gydymo Rytelo laikotarpiu buvo pranešta apie neutropeniją, įskaitant naujai pasireiškusią arba sunkesnio 3 arba 4 laipsnio neutropeniją (žr. 4.8 skyrių), gali pasireikšti febrilinė neutropenija. Prieš skiriant kiekvieną Rytelo dozę, kas savaitę po pirmųjų dviejų dozių ir bet kuriuo 3 ar 4 laipsnio neutropenijos atveju, arba remiantis klinikinėmis indikacijomis, reikia stebėti bendrą kraujo ląstelių kiekį. Pacientai, kuriems nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, turi būti stebimi dėl infekcijų, įskaitant sepsį. Vadovaujantis klinikinėmis indikacijomis, reikėtų taikyti granulocitų kolonijas stimuliuojančius veiksmus ir antiinfekcinę terapiją. Pacientams reikėtų patarti nedelsiant pranešti apie

bet kokius neutropenijos požymius ar simptomus, pvz., karščiavimą ar infekciją. Kitos dozės injekciją reikia atidėti ir tęsti gydymą skiriant tą pačią arba sumažintą dozę remiantis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos

Gydymo Rytelo laikotarpiu buvo pranešta apie su infuzija susijusias reakcijas, kurios paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (žr. 4.8 skyrių). Dažniausi simptomai buvo galvos ir nugaros skausmas. Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos buvo 3 laipsnio hipotenzija, hipertenzija, hipertenzinė krizė ir su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas. Su infuzija susijusios reakcijos pacientams dažniausiai pasireiškė infuzijos metu arba netrukus po jos.

Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo riziką, pacientams reikia skirti premedikaciją likus ne mažiau kaip 30 minučių iki skiriant Rytelo dozę (žr. 4.2 skyrių). Atlikus infuziją pacientus reikia stebėti bent vieną valandą dėl nepageidaujamų reakcijų.

Su infuzija susijusių reakcijų simptomus valdykite skirdami palaikomąją terapiją ir apsvarstykite galimybę nutraukti infuziją, sumažinti infuzijos greitį arba nutraukti gydymą, atsižvelgdami į pasireiškusių reakcijos sunkumą ir dažnumą, kaip rekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais, nėščiai moteriai skiriamas Rytelo gali pakenkti embrionui ir vaisiui. Nėščioms pelėms ir triušiams skiriant imetelstato organogenezės laikotarpiu, embrionas ir vaisius mirė, kai poveikis motinai (AUC) $\geq 3,4$ karto viršijo poveikį žmogui, skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę (žr. 5.3 skyrių).

Nėščios moterys turėtų būti informuotos apie galimą pavojų vaisiui. Gydymo Rytelo laikotarpiu ir dar bent 1 savaitę po paskutinės dozės vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepciją (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje dozėje (dozė 80 kg sveriančiam pacientui) yra 35 mg natrio, tai atitinka maždaug 1,8 % didžiausios Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Papildomai natrio bus skiriama naudojant natrio turintį tirpalą preparatui paruošti vartojimui (žr. 6.6 skyrių). Tai reikėtų turėti omenyje atsižvelgiant į bendrą natrio kiekį, kurį pacientas per dieną gauna iš visų šaltinių.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su žmonėmis neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

In vitro imetelstatas yra BCRP, OAT1, OATP1B1 ir OATP1B3 inhibitorius, kurio koncentracija panaši į tą, kuri buvo pasiekta imetelstato vartojimo dieną. Sąveikos, sukeliančios padidėjusią kartu vartojamo substrato koncentraciją plazmoje, rizika mažėja sparčiai mažėjant imetelstato koncentracijai plazmoje ir, tikėtina, neturi reikšmės kitomis intervalo tarp dozių dienomis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija moterims

Prieš pradėdant gydymą Rytelo, reikia patikrinti vaisingų moterų nėštumo būklę (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo Rytelo laikotarpiu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės dozės vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie nėščių moterų gydymą imetelstatu nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad imetelstatas gali sukelti embriono ar vaisiaus netekimą (žr. 5.3 skyrių). Imetelstatas nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar imetelstatas išsiskiria į gydomų moterų pieną.

Duomenų apie imetelstatą buvimą žmogaus piene, poveikį žindomam vaikui ar poveikį pieno gamybai nėra. Negalima atmesti rizikos žindomam vaikui. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems vaikams, gydymo Rytelo laikotarpiu ir 1 savaitę po paskutinės dozės moterims reikėtų patarti nežindyti.

Vaisingumas

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, imetelstatas gali pakenkti reprodukcinio potencialo patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie imetelstatą poveikį žmonių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rytelo gali turėti nedidelės įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Gebėjimas reaguoti atliekant šias užduotis gali sutrikti dėl galimo astenijos poveikio ir su infuzija susijusių reakcijų, tokių kaip bloga savijauta, skausmas krūtinėje ir hipertenzinė krizė, po gydymo skyrimo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia įspėti, kad būtų atsargūs, kol išnyks visi simptomai, turintys įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugos profilio santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos vartojant Rytelo buvo trombocitopenija (94 %), leukopenija (93 %), neutropenija (92 %), padidėjusi aspartataminotransferazė (AST) (48 %), padidėjusi alaninaminotransferazė (ALT) (42 %), padidėjusi šarminė fosfatazė (ALP) (41 %), astenija (26 %) ir galvos skausmas (16 %).

Dažniausiai pasitaikančios sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 laipsnio) buvo neutropenija (69 %) ir trombocitopenija (63 %).

Dažniausiai pasitaikančios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo sepsis (1,7 %), šlapimo takų infekcija (1,7 %), prieširdžių virpėjimas (1,1 %), kraujavimas iš stemplės venų (1,1 %), sinkopė (1,1 %) ir trombocitopenija (1,1 %).

Gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reakcijų 13 % atvejų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas, buvo trombocitopenija (6,3 %) ir neutropenija (6,3 %).

Dėl nepageidaujamų reakcijų dozė buvo mažinama arba atidedama 65 % atvejų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dozė buvo koreguojama arba gydymas nutraukiamas, buvo neutropenija (51 %) ir trombocitopenija (45 %).

Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas apibendrintais duomenimis iš klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 175 pacientai, sergantys nuo transfuzijos priklausoma anemija dėl mažos ar vidutinės 1 laipsnio rizikos MDS ir kuriems liga buvo atsinaujinusi arba jie buvo atsparesni arba netinkami gydymui eritropoetinė stimuliuojantys vaistais (ESA) bei buvo gydomi skiriant rekomenduojamą imetelstato dozę. Pacientai buvo gydomi Rytelo vidutiniškai 7,8 mėnesių.

Toliau nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA sistemos organų klases ir dažnį kiekvienoje sistemos organų klasėje, o dažniausios nepageidaujamos reakcijos išvardytos pirmiausia. Dažniai apibūdinami kaip: labai dažnas; ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios pacientams, kuriems gresia maža ar vidutinė 1 laipsnio MDS rizika, gydytiems Rytelo preparatu 2 ir 3 fazės MDS3001 tyrimo metu

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis (visų laipsnių)	Visų laipsnių (N = 175)	Laipsniai ≥ 3 (N = 175)
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija ^a	Labai dažnas	12 %	2,3 %
	Sepsis ^b	Dažnas	4,0 %	4,0 %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija ^c	Labai dažnas	94 %	63 %
	Neutropenija ^c	Labai dažnas	92 %	69 %
	Leukopenija ^c	Labai dažnas	93 %	56 %
Imuninės sistemos sutrikimai	Su infuzija susijusios reakcijos ^d	Dažnas	8,6 %	3,4 %
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas	16 %	1,7 %
	Sinkopė ^e	Dažnas	4,6 %	1,7 %
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas ^f	Dažnas	3,4 %	1,1 %
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma	Dažnas	5,7 %	0,6 %
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies	Dažnas	5,1 %	0
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas iš virškinamojo trakto ^g	Dažnas	6,3 %	1,7 %
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Aspartato aminotransferazės padidėjimas ^c	Labai dažnas	48 %	2,3 %
	Alanino aminotransferazės padidėjimas ^c	Labai dažnas	42 %	4,0 %
	Šarminės fosfatazės padidėjimas ^c	Labai dažnas	41 %	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas	Dažnas	5,1 %	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Dažnas	6,9 %	0
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Hematurija	Dažnas	4,6 %	1,1 %
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija ^h	Labai dažnas	26 %	0,6 %

^a Šlapimo takų infekcija apima šlapimo takų infekciją, ešerichijų sukeltą šlapimo takų infekciją ir cistitą.

^b Sepsis apima sepsį, enterokokinį sepsį, ešerichijų sukeltą sepsį, neutropeninį sepsį ir urosepsį.

^c Trombocitopenija (sumažėjęs trombocitų skaičius), neutropenija (sumažėjęs neutrofilų skaičius), leukopenija (sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius), AST padidėjimas, ALP padidėjimas ir ALT padidėjimas yra pagrįsti laboratorinėmis vertėmis.

^d Su infuzija susijusios reakcijos: pilvo skausmas, pilvo skausmas viršutinėje dalyje, artralgija, astenija, nugaros skausmas, kaulų skausmas, krūtinės skausmas, viduriavimas, diskomfortas, dusulys, eritema, paraudimas, galvos skausmas, hiperhidrozė, hipertenzija, hipertenzinė krizė, hipotenzija, liga, bloga savijauta, pykinimas, ne širdies skausmas krūtinėje, periferinė edema, delnų eritema, niežulys, pireksija, stuburo skausmas, dilgėlinė ir vėmimas. Įtraukiami tik su infuzija susijusių reakcijų atvejai.

^e Sinkopė apima sąmonės netekimą, presinkopę ir sinkopę.

^f Prieširdžių virpėjimas apima prieširdžių virpėjimą ir prieširdžių plazdėjimą.

^g Kraujavimas iš virškinamojo trakto apima kraujavimą iš išangės, kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš virškinamojo trakto, hematoceziją, hemorojaus kraujavimą, žarnyno kraujavimą, tiesiosios žarnos kraujavimą ir kraujavimą iš gastroezofaginių venų varikozijų.

^h Astenija apima asteniją ir nuovargį.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Trombocitopenija

Trombocitopenija pasireiškė 94,3 % pacientų, kuriems buvo skiriamas imetelstatas. 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija pasireiškė 62,9 % pacientų. Laiko iki pirmojo ≥ 3 laipsnio atvejo pasireiškimo mediana buvo 5 (intervalas: 1,7–89,7) savaitės. ≥ 3 laipsnio trombocitopenijos pasireiškimo trukmės mediana buvo 1,4 (intervalas: 0,1–15,0) savaitės (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Dėl pasireiškusios trombocitopenijos (bet kokio laipsnio nepageidaujamų reiškinių, susijusių su gydymu) 24,6 % ir 44,6 % pacientų buvo sumažinta dozė arba atidėtas gydymo ciklas. Gydymas buvo nutrauktas visam laikui 6,3 % pacientų.

Neutropenija

Neutropenija pasireiškė 92,0 % pacientų, kuriems buvo skiriamas imetelstatas. 3 arba 4 laipsnio neutropenija pasireiškė 69,1 % pacientų. Laiko iki pirmojo ≥ 3 laipsnio atvejo pasireiškimo mediana buvo 4,3 (intervalas: 1,0–118,6) savaitės. ≥ 3 laipsnio neutropenijos pasireiškimo trukmės mediana buvo 2,0 (intervalas: 0,0–16,7) savaitės (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Dėl pasireiškusios neutropenijos (bet kokio laipsnio nepageidaujamų reiškinių, susijusių su gydymu) 36,6 % ir 50,3 % pacientų buvo sumažinta dozė arba atidėtas gydymo ciklas. Gydymas buvo nutrauktas visam laikui 6,3 % pacientų.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 8,6 % pacientų, kuriems buvo skiriamas imetelstatas. 3 arba 4 laipsnio su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 3,4 % pacientų. Su infuzija susijusios reakcijos daugiausia buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausios su infuzija susijusios reakcijos buvo galvos skausmas (3,4 %) ir nugaros skausmas (2,3 %). Kitos svarbios su infuzija susijusios reakcijos buvo 3 laipsnio hipotenzija (0,6 %), hipertenzija (0,6 %), hipertenzinė krizė (0,6 %) ir su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas (0,6 %). Su infuzija susijusios reakcijos dažniausiai pasireiškėdavo infuzijos metu arba netrukus po jos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Dėl pasireiškusių su infuzija susijusių reakcijų 0,6 % pacientų buvo sumažinta dozė arba atidėtas gydymo ciklas, o 5,7 % pacientų infuzija buvo laikinai sustabdyta arba nutraukta. Gydymas buvo nutrauktas visam laikui 0,6 % pacientų.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

AST padidėjimas, ALT padidėjimas ir ALP padidėjimas pasireiškė atitinkamai 48,0 %, 41,7 % ir 41,1 % pacientų, kuriems buvo skiriamas imetelstatas. 3 arba 4 laipsnio sutrikimai pasireiškė atitinkamai 2,3 %, 4,0 % ir 0 % pacientų. Laiko iki pirmojo ≥ 3 laipsnio sutrikimo pasireiškimo mediana buvo 30,4 (intervalas: 25,9–63,1) savaičių AST padidėjimo atveju ir 32,0 (intervalas: 1,0–84,1) savaitės ALT padidėjimo atveju. ≥ 3 laipsnio sutrikimų pasireiškimo trukmės mediana buvo 1,2 (intervalas: 0,4–2,4) savaitės AST padidėjimo atveju ir 1,5 (range: 0,7, 4,0) savaitės ALT padidėjimo atveju. Dėl pasireiškusių sutrikimų (bet kokio laipsnio nepageidaujamų reiškinių, susijusių su gydymu) gydymo ciklas buvo atidėtas 1,7 % pacientų AST padidėjimo atveju ir 0,6 % pacientų ALT padidėjimo atveju. Gydymo nutraukimo atvejų nebuvo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus arba netinkamai suleidus (pvz., kaip greitą intraveninę ar boliusinę injekciją), pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir skirti tinkamą simptominių gydymą bei standartinį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas: L01XX80

Veikimo mechanizmas

Imetelstatas yra oligonukleotidinis telomerazės inhibitorius, kuris prisijungia prie žmogaus telomerazės (hTR) RNR komponento šabloninės srities, neleidžiančios prisijungti prie telomerų.

Telomerazės aktyvumas ir žmogaus telomerazės atvirkštinės transkriptazės (hTERT) RNR ekspresija yra gerokai padidėjusi MDS ir piktybinėse kamieninėse bei progenitorinėse ląstelėse. Gydamas imetelstatu sumažėja telomerų ilgis, slopinama piktybinių kamieninių ir progenitorinių ląstelių proliferacija ir vyksta apoptozinės ląstelių žūties indukcija, todėl mažėja piktybinių klonų.

Farmakodinaminis poveikis

Imunogeniškumas

Gydant imetelstatu rekomenduojama doze, 17 % dalyvių aptikta antikūnų prieš vaistą (ADA). Nepastebėta, kad ADA darytų poveikį farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui, tačiau duomenų vis dar nedaug.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Imetelstato veiksmingumas buvo įvertintas 3 etapo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo daugiacentrio IMerge tyrimo (MDS3001) metu, kuriame dalyvavo 178 suaugę pacientai, įtraukti į Tarptautinę prognozavimo balų sistemą (IPSS), priklausantys nuo transfuzijos dėl mažos ar vidutinės 1 laipsnio rizikos MDS (kuriems per 16 savaičių iki atsitiktinės atrankos į tyrimą reikėjo ≥ 4 eritrocitų masės (EM) transfuzijos vienetų per 8 savaičių laikotarpį). MDS diagnozė įtraukimo tikslu buvo nustatyta remiantis 2008 m. PSO klasifikacija. Reikalavimus atitinkantys pacientai buvo tie, kurių neveikė gydymas eritropoezę stimuliuojančiais vaistais (ESA) arba gydymo poveikis buvo prarastas, arba toks gydymas jiems buvo netinkamas, ir kurių absoliutus neutrofilų kiekis buvo $1,5 \times 10^9/l$ arba didesnis, o trombocitų – $75 \times 10^9/l$ arba didesnis. Reikalavimų neatitinkantys pacientai buvo tie, kurie turėjo 5q (del5q) citogenetinę anomaliją arba prieš tai buvo gydomi lenalidomidu ar hipometilinančiais preparatais.

Dalyviams atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo skiriama imetelstato infuzija į veną ($n = 118$) 7,1 mg/kg arba placebo ($n = 60$) infuzija į veną, per 2 valandas kartą per 4 savaites iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba tyrimo nutraukimo. Atsitiktinės atrankos sistema buvo suskirstyta pagal ankstesnes EM transfuzijas ir IPSS rizikos grupę. Siekiant sumažinti su infuzija susijusias reakcijas, prieš skiriant dozę pacientams buvo skiriamas gydymas antihistamininiais vaistais ir kortikosteroidu. Dozės atidėjimas arba dozės sumažinimas dėl 3 arba 4 laipsnio toksiškumo, pastebėto kitos suplanuotos dozės skyrimo metu, buvo vertinamas pagal nurodytus dozės koregavimus (žr. 4.2 skyrių). Visiems pacientams buvo taikomas palaikomasis gydymas, įskaitant EM NnT transfuzijas.

Iš 178 įtrauktų pacientų 62 % buvo vyrai, 80 % – baltieji. Pacientų amžiaus mediana buvo 72 metai (intervalas 39–87 metai), iš kurių 20 % (36/178) pacientų buvo < 65 metų amžiaus, 47 % (84/178) – nuo ≥ 65 iki < 75 metų amžiaus ir 33 % (58/178) – ≥ 75 metų amžiaus. Iš viso 118 pacientų imetelstatas buvo skiriamas vidutiniškai 7,8 mėnesio (intervalas 0,03–32,5 mėn.), o 59 pacientams placebo buvo skiriamas vidutiniškai 6,5 mėnesio (intervalas 0,03–26,7 mėn.). Vidutinė stebėsenos laikotarpio trukmė buvo 19,5 mėnesio (intervalas 1,4–36,2) imetelstato grupėje ir 17,5 mėnesio

(intervalas 0,7–34,3) placebo grupėje. Veiksmingai į gydymą reagavusios populiacijos svarbiausios pagrindinės ligos charakteristikos pateiktos 6 lentelėje.

6 lentelė. MDS sergančių pacientų, dalyvavusių 3 etapo tyrime MDS3001, pagrindinės ligos charakteristikos

Ligos charakteristikos	Imetelstas (N = 118)	Placebas (N = 60)
Laikas nuo pirminės diagnozės		
Mediana metais	3,5	2,8
ECOG balas (0, 1, 2), n (%)		
0: besimptomė	42 (35,6)	21 (35)
1: simptominė, visiškai ambulatorinė	70 (59,3)	39 (65)
2: simptominė, gulėjimas lovoje iki 50 % dienos	6 (5,1)	0
IPSS rizikos klasifikacija, n (%)		
Maža	80 (67,8)	39 (65)
Vidutinė 1 laipsnio	38 (32,2)	21 (35)
Ankstesnių eritrocitų masės transfuzijų našta^a, n (%)		
Nuo 4 iki 6 vienetų	62 (52,5)	33 (55)
> 6 vienetai	56 (47,5)	27 (45)
PSO klasifikacija (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Nėra	1 (0,8)	0
Pradinis eritropoetino serumo rodiklis (EPO), n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Nėra	5 (4,2)	2 (3,3)
Ankstesnis ESA vartojimas, n (%)		
Taip	108 (91,5)	52 (86,7)
Ne	10 (8,5)	8 (13,3)

Trumpiniai: ECOG = Rytų kooperatinė onkologijos grupė; ESA = eritropoezę stimuliuojantys vaistai; IPSS = Tarptautinė prognozavimo balų sistema; MDS = Mielodisplastiniai sindromai; RS+ = teigiamas žiedinių sideroblastų rezultatas; RS- = neigiamas žiedinių sideroblastų rezultatas; PSO = Pasaulinė sveikatos organizacija.

^a Ankstesnių eritrocitų masės transfuzijų našta apibrėžiama kaip didžiausias eritrocitų masės vienetų kiekis, perpiltas per 8 savaičių laikotarpį likus 16 savaičių iki atsitiktinių imčių atrankos.

^b RS+ apima refrakterinę anemiją su žiediniais sideroblastais (RARS) / refrakterinę citopeniją su daugiaformate displazija ir ≥ 15 % žiedinių sideroblastų (RCMD-RS).

^c RS- apima kitas būkles.

Veiksmingumas buvo nustatytas pagal pacientų, kurie tapo nepriklausomi nuo raudonųjų kraujo kūnelių transfuzijų (EM- NnT) po 8 ir 24 savaičių, dalį. EM- NnTpateikiamas kaip EM transfuzijos (-ų) nebuvimas per bet kurį iš eilės einančių 8 savaičių (56 dienų) laikotarpį ir per bet kurį iš eilės einančių 24 savaičių (168 dienų) laikotarpį atitinkamai, neatsižvelgiant į tai, ar gydymas buvo nutrauktas, ar vėliau taikytas gydymas nuo vėžio (gydymo politikos strategija). Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. 3 etapo MDS3001 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Imetelstatus (N = 118)	Placebas (N = 60)
≥ 8 savaičių laikotarpio EM NnT rodiklis per pirmąsias 24 sav. ^a		
≥ 8 savaičių EM- NnT, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
Atsako rodiklio 95 % PI (%) ^b	(22,4, 39,7)	(3,8, 20,5)
Skirtumas % (95 % PI) ^c	20,5 (6,8, 31,5)	
<i>p</i> -vertė ^d	0,002	
≥ 24 savaičių laikotarpio EM NnT rodiklis per pirmąsias 48 sav. ^a		
≥ 24 savaičių EM- NnT, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
Atsako rodiklio 95 % PI (%) ^b	(17,9, 34,3)	(0,4, 11,5)
Skirtumas % (95 % PI) ^c	22,1 (10,3, 31,5)	
<i>p</i> -vertė ^d	< 0,001	

PI = pasikliautinis intervalas; EM = eritrocitų masė; Nn = nepriklausymas nuo transfuzijų.

^a TI nepaisant gydymo nutraukimo arba tolesnio vėžio gydymo (gydymo politikos strategija)

^b Atsako rodiklio 95 % PI, apskaičiuotas pagal tikslių Klaperio ir Pirsono pasikliautinąjį intervalą.

^c Skirtumo 95 % PI, apskaičiuotas pagal Wilson Score metodą.

^d *P*-vertė pagrįsta Cochran Mantel-Haenszel testu, stratifikuota pagal ankstesnę EM transfuzijų naštą (≤ 6 palyginus su > 6 vnt. EM) ir IPSS rizikos grupę (žema palyginus su vidutine 1 laipsnio).

≥ 8 savaičių laikotarpio EM NnT trukmės mediana buvo 51,6 savaitės, o hemoglobino (Hb) padidėjimo mediana per ilgiausią EM NnT laikotarpį buvo 3,55 g/dl tarp reagavusiųjų į gydymą imetelstatu.

Gydymo imetelstatu poveikis ≥ 8 savaičių trukmės EM NnT atveju buvo nuoseklus visuose kliniškai svarbiuose ligos charakteristikų pogrupiuose, įskaitant pacientus be žiedinių sideroblastų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Rytelo, kuriuo gydomi mielodisplaziniai sindromai, įskaitant jaunatvinę mielomonocitinę leukemiją, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Imetelstatas skiriamas kaip infuzija į veną. Kiti vartojimo būdai nebuvo ištirti.

Tiriamiesiems, sergantiems MDS, suleidus 7,1 mg/kg imetelstato infuziją į veną per 2 valandas, didžiausios koncentracijos (C_{max}) plazmoje geometrinis vidurkis (variacijos koeficientas [CV] %) buvo 89,5 mcg/ml (27,3 %), o didžiausia koncentracija nustatyta infuzijos pabaigoje. Remiantis C_{max} rodikliu, imetelstatas nesikaupia tarp gydymo ciklų, MDS sergantiems pacientams skiriant dozę kas keturias savaites.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmos baltymų susirišimo su imetelstatu rodiklis buvo 94 %.

Biotransformacija

Tikėtina, kad audiniuose esančios nukleazės metabolizuoja imetelstatą į mažesnius fragmentus.

Eliminacija

MDS sergantiems pacientams suleidus 7,1 mg/kg dozę, pastebimas imetelstato pusinės eliminacijos laiko geometrinis vidurkis (CV%) plazmoje yra maždaug 4,9 valandos (43,2 %).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Suleidus 0,4–11,0 mg/kg dozę, imetelstato kiekis plazmoje AUC_{0-24h} didėja daugiau nei proporcingai dozei.

Specialiosios populiacijos

Nėra tinkamų duomenų apie imetelstato farmakokinetiką specialiose populiacijose.

Tarp MDS sergančių tiriamųjų, kuriems tyrimo MDS3001 metu buvo skiriamas imetelstas, remiantis kepenų funkcijos tyrimų duomenimis (NCI-ODWG), 31 tiriamojo kepenų funkcijos tyrimai buvo šiek tiek pakitę (bendras bilirubinas $\leq$ ULN ir AST $>$ ULN arba bendras bilirubinas $>$ nuo $1\times$ iki $1,5\times$ ULN (1 laipsnis) ir bet kokia AST), 17 tiriamųjų kepenų funkcijos tyrimai buvo vidutiniškai pakitę (bendras bilirubinas $>$ nuo $1,5\times$ iki $3\times$ ULN (2 laipsnis) ir bet kokia AST), o 2 tiriamųjų kepenų funkcijos tyrimai buvo labai pakitę (bendras bilirubinas $>$ $3\times$ ULN (3 laipsnis) ir bet kokia AST).

Pagal kreatinino klirenso rodiklį (CrCL) 42 tiriamieji turėjo lengvą inkstų funkcijos sutrikimą (CrCL nuo 60 iki $<$ 90 ml/min), 39 tiriamieji turėjo vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą (CrCL nuo 30 iki $<$ 60 ml/min), o 1 tiriamasis turėjo sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (CrCL nuo 15 iki $<$ 30 ml/min).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendroji toksikologija

Atlikus 6 mėnesių trukmės tyrimus su pelėmis ir 9 mėnesių trukmės tyrimus su beždžionėmis, pastebėtas su doze susijęs kepenų ir inkstų svorio padidėjimas. Mikroskopinė analizė parodė nedidelius arba vidutinius kepenų pokyčius (uždegiminių ląstelių židiniai, Kupferio ląstelių padidėjimas, pigmento atsidėjimas, telangiektazės) ir inkstų pokyčius (mezanginis sustorėjimas, glomerulonefritas ir (arba) sklerozė, intersticinės nuosėdos, inkstų kanalėlių kraujavimas, baltyminiai cilindrai). Šie pokyčiai visiškai atsistatė arba jų būklė pagerėjo po 8–14 savaičių laikotarpį, per kurį nebuvo skiriamas gydymas. Reikšmingų kepenų ir inkstų funkcijos parametrų pokyčių nenustatyta. Atliekant šiuos tyrimus nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. no observed adverse effect level, NOAEL) pelėms ir didžiausia ne itin toksiška dozė (angl. highest non-severely toxic dose, HNSTD) beždžionėms buvo identifikuotos kaip didžiausios suleistos dozės, kurių poveikis buvo atitinkamai iki 2,4 ir 28,1 karto didesnis už rekomenduojamos klinikinės dozės poveikį žmogui.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su imetelstatu neatlikta.

Genotoksiškumas

Atliekant in vitro ir in vivo tyrimus, imetelstas nepasižymėjo genotoksiškumu.

Vaisingumas

Ivertinus poveikį reprodukciniams organams atliekant lėtinio kartotinių dozių toksiškumo tyrimus nustatyta, kad gali sutrikti moterų vaisingumas. Beždžionėms, kurioms kartą per savaitę 9 mėnesius buvo skiriama 14,1 mg/kg dozė, pastebėta gimdos endometriumo atrofija, o ekspozicijos vidurkis (pagal AUC) yra maždaug 20,0 kartų didesnis už poveikį žmogui, kai suleidžiama rekomenduojama klinikinė dozė. Šis poveikis atsistatydavo į pradinę būklę po 14 savaičių atsigavimo laikotarpio.

Atlikus lėtinio kartotinių dozių toksiškumo tyrimus (iki 18,8 mg/kg pelėms ir 14,1 mg/kg beždžionėms) nepastebėta jokių bendrų ar histologinių vyriškų lytinių audinių pokyčių, o ekspozicijos vidurkis (pagal AUC) 2,4 karto (pelėms) ir 28,1 karto (beždžionėms) viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę žmogui.

Embriono ir vaisiaus raida

Atliekant toksiškumo embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus, vaikingoms pelėms ir triušiams organogenezės laikotarpiu buvo skiriamos 4,7, 14,1 arba 28,2 mg/kg imetelstato dozės. Imetelstatas nebuvo teratogeniškas, o pelių vaisiaus apsigimimų nenustatyta. Pastebėtas susiliejusių krūtinkaulių atvejų skaičius triušiams, kai skiriama 28,2 mg/kg dozė buvo laikoma toksiška motinai, atsižvelgiant į vidutinio nėščiosios kūno svorio sumažėjimą. Pastebėtas embriofetalinis poveikis abiejų rūšių gyvūnams, kai skiriama 28,2 mg/kg dozė; jis pasireiškė padažnėjusiais nėštumo nutrūkimo atvejais po vaistinio preparato suleidimo, sukėlusio dažnesnes ankstyvasias rezorbcijas, mažesnę gyvybingų embrionų kiekį ir kiekvienos rūšies gyvūnų vados apimtį sumažėjimą. Nepastebėta reikšmingo nėštumo nutrūkimo po vaistinio preparato suleidimo atvejų padažnėjimo, kai ekspozicija (pagal AUC) buvo 1,5 karto (pelėms) arba 13,0 kartų (triušiams) didesnė už rekomenduojamą klinikinę dozę žmogui. Šio poveikio žmonėms reikšmė nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio karbonatas (pH reguliavimui)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai

Paruoštas tirpalas

Tirpalas po miltelių ištirpinimo

Paruoštą tirpalą nedelsiant naudoti paruošti infuzijai į veną.

Praskietas tirpalas

Laikant šaldytuve 2 °C - 8 °C temperatūroje, sunaudoti per 48 valandas (į šį laiką įskaičiuojamas visas laikas nuo miltelių ištirpinimo iki infuzijos pabaigos).

Laikant kambario 20 °C - 25 °C temperatūroje, sunaudoti per 18 valandų (į šį laiką įskaičiuojamas visas laikas nuo miltelių ištirpinimo iki infuzijos pabaigos).

Nustatyta, kad paruošto vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 48 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, arba 18 valandų, laikant 20 °C - 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu paruoštas vaistinis preparatas turėtų būti vartojamas nedelsiant. Nesuvartojus nedelsiant, už jo laikymo laiką ir sąlygas atsako medicinos darbuotojas. Laikymo laikas neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos, esant 2 °C - 8 °C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas ruošiamas ir skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Ištirpinto ir praskieto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Rytelo 47 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra skaidriame, 8 ml talpos 1 tipo stiklo flakone su chlorobutilo gumos kamščiu ir aliumininiu atlenkiamu sandarikliu su tamsiai žalios spalvos plastikiniu dangteliu.
Pakuotės dydis: 1 flakonas.

Rytelo 188 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra skaidriame, 10 ml talpos 1 tipo stiklo flakone su chlorobutilo gumos kamščiu ir aliumininiu atlenkiamu sandarikliu su karališkos mėlynos spalvos plastikiniu dangteliu.
Pakuotės dydis: 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tik vienkartiniam vartojimui.

Paruošimo, leidimo ir tvarkymo instrukcijos

Rytelo yra balti ar beveik balti arba gelsvi liofilizuoti milteliai, skirti tik infuzijai į veną, kuriuos prieš vartojant reikia ištirpinti ir praskiesti.

Ištirpinimas

- Apskaičiuokite Rytelo dozę (viso mg) pagal paciento kūno svorį (kg):
Kūno svoris (X kg) x **dozė** (7,1 mg/kg, išskyrus, jei yra pagrindas sumažinti dozę iki 5,6 mg/kg arba 4,4 mg/kg).
- Nustatykite, kiek Rytelo flakonų reikia. Visai dozei paruošti gali reikėti daugiau nei vieno flakono. Kiekviename Rytelo flakone yra po 47 mg arba 188 mg.
- Išimkite Rytelo flakonus iš šaldytuvo. Prieš ruošdami palaukite 10–15 minučių (ne daugiau kaip 30 minučių), kol jie atšils iki kambario temperatūros 20 °C –25 °C.
- Kiekvieną Rytelo flakoną ruoškite pagal stiprumą vadovaudamiesi toliau pateiktomis instrukcijomis:
 - *Rytelo flakonai su 47 mg infuziniam tirpalui skirtu koncentrato miltelių*
Sušvirkškite 1,8 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tiesiai ant liofilizuotų miltelių, kad gautumėte 1,5 ml preparato. Galutinė paruošto tirpalo koncentracija flakone bus 31,4 mg/ml.
 - *Rytelo flakonai su 188 mg infuziniam tirpalui skirtu koncentrato miltelių*
Sušvirkškite 6,3 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tiesiai ant liofilizuotų miltelių, kad gautumėte 6,0 ml preparato. Galutinė paruošto tirpalo koncentracija flakone bus 31,4 mg/ml.

Kiekviename flakone yra perteklius dėl skysčių praradimo ruošiant ir pernešant paruoštą tirpalą, todėl galutinė koncentracija yra 31,4 mg/ml, kaip nurodyta pirmiau.

- Kiekvieną flakoną atsargiai pasukiokite, kad nesusidarytų putų, kol milteliai visiškai ištirps (ne ilgiau kaip 15 minučių). Nekratykite.

- Prieš praskiesdami apžiūrėkite paruoštą tirpalą, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Kiekviename flakone esantis paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek drumstas, be jokių matomų teršalų, nuosėdų ir (arba) kietųjų dalelių. Nenaudokite, jei spalva pakitusi arba yra kietųjų dalelių.
- Nedelsdami naudokite paruoštą tirpalą Rytelo praskiesto tirpalo infuzijos maišelyje paruošimui (žr. 6.3 skyrių).

Skiedimas

- Apskaičiuokite pacientui reikalingą paruošto tirpalo tūrį pagal paciento kūno svorį.

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Kūno svoris (kg)} \times \text{dozė (7,1 mg/kg, išskyrus, jei yra pagrindas sumažinti dozę iki 5,6 mg/kg arba 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (paruošto tirpalo koncentracija)}}$$

- Į 500 ml infuzijos maišelį, pripildytą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, įpilkite reikiamą kiekį paruošto tirpalo. Įpilkite flakone (-uose) likusį skysčio perteklių, nereikalingą norimai dozei gauti.
- Švelniai pavartykite infuzijos maišelį bent 5 kartus, kad praskiestas tirpalas gerai susimaišytų. Nepurtykite infuzijos maišelio prieš suleidami vaistinį preparatą.

Praskiesto tirpalo laikymas

- Laikant šaldytuve 2 °C - 8 °C temperatūroje, sunaudoti per 48 valandas (į šį laiką įskaičiuojamas visas laikas nuo miltelių ištirpinimo iki infuzijos pabaigos), žr. 6.3 skyrių.
- Laikant kambario 20 °C - 25 °C temperatūroje, sunaudoti per 18 valandų (į šį laiką įskaičiuojamas visas laikas nuo miltelių ištirpinimo iki infuzijos pabaigos), žr. 6.3 skyrių.

Atliekų tvarkymas

- Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. kovo 07

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rytelo 47 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
imetelstatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra imetelstato natrio druskos, atitinkančios 47 mg imetelstato. Ištirpinus 1 ml tirpalo yra 31,4 mg imetelstato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio karbonatas ir (arba) vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1894/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-I)

Rytelo 47 mg milteliai koncentratui
imetelstatas
Leisti į vieną

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

47 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rytelo 188 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
imetelstatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra imetelstato natrio druskos, atitinkančios 188 mg imetelstato. Ištirpinus 1 ml tirpalo yra 31,4 mg imetelstato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio karbonatas ir (arba) vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGO

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1894/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-I)

Rytelo 188 mg milteliai koncentratui
imtelstatas
Leisti į vieną

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną ištirpinus ir prskiedus

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

188 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rytelo 47 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Rytelo 188 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui imetelstatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rytelo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rytelo
3. Kaip vartoti Rytelo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rytelo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rytelo ir kam jis vartojamas

Rytelo yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos imetelstatas. Imetelstatas yra vaisas, vadinamastelomerazės inhibitoriumi.

Rytelo vartojamas suaugusiems, sergantiems anemija (turintiems mažą raudonųjų kraujo kūnelių kiekį), kurią sukelia mielodisplaziniai sindromai (MDS) – vėžio rūšis. Jis naudojamas anemijai gydyti pacientams, kuriems reikalingos raudonųjų kraujo kūnelių transfuzijos ir kurie blogai reaguoja į gydymą eritropoetinu (hormonas, skatinantis raudonųjų kraujo kūnelių gamybą) arba gydymas juonegalimas.

Sergant MDS kaulų čiulpuose nesusidaro pakankamai sveikų kraujo ląstelių, o kraujyje ir (arba) kaulų čiulpuose yra pakitusių ląstelių, kurios tinkamai nesivysto. Dėl to gali pasireikšti anemija, galite jaustis pavargę arba stokoti energijos.

Rytelo blokuoja fermentą (baltymą), vadinamą telomerase, kuris padeda vėžio ląstelėms augti ir dalytis. Tai sustabdo pakitusių vėžinių ląstelių augimą kaulų čiulpuose ir leidžia kaulų čiulpams gaminti sveikas kraujo ląsteles, o tai gali padėti jaustis mažiau pavargusiems.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rytelo

Rytelo vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija imetelstatui arba bet kuriai šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju **prieš pradėdami vartoti** Rytelo, jei:

- esate moteris galinti turėti vaikų – žr. 2 skyriaus dalį „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“;
- pastaruoju metu pasireiškė tokios reakcijos, kaip lengvesnis mėlynių atsiradimas, gausesnis kraujavimas nei įprasta, kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime ar išmatose arba bet kokie kiti kraujavimo požymiai;
- pasireiškė infekcijos požymių, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis, bloga savijauta ar bet kokie kiti infekcijos požymiai.

Kraujavimo, mėlynių atsiradimo ar infekcijos būklė gali pablogėti, jei suleidus Rytelo pradeda mažėti tam tikros rūšies kraujo ląstelių – žr. 4 skyriaus dalį „Sunkus šalutinis poveikis“.

Gydytojas arba slaugytojas, norėdami kontroliuoti kraujo ląstelių kiekį ir stebėti, ar neatsiranda konkretus šalutinis poveikis:

- atliks kraujo tyrimus prieš suleisdami kiekvieną dozę;
- atliks papildomus kraujo tyrimus po pirmųjų dviejų dozių kiekvieną savaitę; ir
- gali duoti jums vaistų, padedančių kovoti su infekcija arba gaminti daugiau kraujo ląstelių, jei kraujo ląstelių kiekis yra mažas.

Šalutinis poveikis, vadinamas su infuzija susijusiomis reakcijomis, gali pasireikšti suleidžiant Rytelo arba netrukus po to. Šios reakcijos gali būti lengvos arba sunkios. Kad išvengtumėte šių reakcijų, likus ne mažiau kaip 30 minučių iki suleidžiant Rytelo gausite vaistų, o po to mažiausiai vieną valandą būsite atidžiai stebimi.

Nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui, jei pasireiškia su infuzija susijusios reakcijos požymiai: žemas arba labai aukštas kraujospūdis; staigus dusulys; energijos stoka; bloga savijauta; galvos skausmas; pykinimas; vėmimas; viduriavimas; neįprastai gausus prakaitavimas; niežulys arba odos paraudimas; patinimas; karščiavimas; kai kurių kūno dalių skausmas (pvz., krūtinės, pilvo, sąnarių, nugaros ar kaulų skausmas) – taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikams ar paaugliams

Rytelo neskirtinas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes nežinoma, ar vaistą saugu vartoti šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Rytelo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama Rytelo būtinai pasitarkite su gydytoju.

- **Nėštumas**

Imetelstatas **nerekomenduojamas** nėštumo metu ir moterims, kurios gali turėti vaikų, tačiau nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Moterims, galinčioms pastoti, rekomenduojama gydymo Rytelo laikotarpiu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės dozės naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, kokias kontracepcijos priemones geriausia naudoti, kad išvengtumėte nėštumo. **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jei pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia gydymo Rytelo laikotarpiu. Prieš pradėdant gydymą gydytojas arba slaugytojas patikrins, ar nesate nėščia, atlikdami testą.

- **Žindymo laikotarpis**

Nežinoma, ar imetelstas išsiskiria su žmogaus pienu. Negalima atmesti pavojaus žindomam vaikui. **Nežindykite** gydymo Rytelo laikotarpiu ir 1 savaitę po paskutinės dozės.

Vaisingumas

Rytelo gali sumažinti moterų vaisingumą. Tai reiškia, kad jei esate moteris, gydymo šiuo vaistu metu arba po jo Jums gali būti sunku pastoti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Rytelo gali turėti nedidelės įtakos jūsų gebėjimui vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti įrankius ar mechanizmus. Nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų, jei jaučiatės pavargę, silpni arba turite bet kokių simptomų, galinčių turėti įtakos Jūsų gebėjimui atlikti šiuos veiksmus, kol šie simptomai nepraeis – žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Rytelo sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra 35 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies) (dozė 80 kg sveriančiam pacientui). Tai atitinka maždaug 1,8 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Rytelo

Rytelo Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, turintis kraujo ligų gydymo patirties.

Kaip vartoti Rytelo

- Vaistas skiriamas infuzijos į veną būdu (lašinė).
- Rytelo paprastai suleidžiamas per 2 val.
- Šis vaistinis preparatas suleidžiamas kas 4 savaites.

Kiek Rytelo jums bus suleista

Rekomenduojama dozė yra 7,1 mg Rytelo kiekvienam kilogramui pagal jūsų kūno svorį. Jūsų gydytojas nuspręs, ar dozė jums tinka. Priklausomai nuo to, kaip reaguojate į vaistą, gydytojas gali:

- nutraukti infuziją ir vėl ją tęsti lėtesniu greičiu;
- atidėti infuziją ir paskirti ją kitai dienai;
- sumažinti jums skiriamą dozę;
- nutraukti gydymą Rytelo.

Jūsų gydytojas nuspręs, kiek laiko skirti gydymą Rytelo vaistiniu preparatu.

Vaistai skiriami prieš gydymą Rytelo

Mažiausiai 30 minučių prieš kiekvieną Rytelo dozę, gydytojas arba slaugytojas duos Jums vaistų, kad infuzijos sukeltas šalutinis poveikis (su infuzija susijusios reakcijos) būtų mažesnis – žr. 2 skyrių „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“ ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Praleidus dozę

Jei praleidote vizitą dėl Rytelo dozės arba ji buvo atidėta, labai svarbu kuo greičiau susitarti dėl kito vizito. Po to dozavimo grafikas ir toliau bus toks, kaip nurodyta, t. y. kas 4 savaites.

Jei Jums suleidžiama daugiau Rytelo nei reikia

Kadangi infuziją jums atliekama kvalifikuoto medicinos specialisto sveikatos priežiūros įstaigoje, perdozavimas yra mažai tikėtinas. Jei taip vis dėlto atsitiktų, gydytojas arba slaugytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šių sunkių šalutinio poveikio požymių. **Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos.**

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija)
 - gali pasireikšti šiais simptomais: lengvesnis mėlynių atsiradimas arba gausesnis kraujavimas nei įprastai, mėlynė arba kraujo sanoka (hematoma), ilgalaikis kraujavimas iš įpjovimų, kraujavimas iš nosies, kraujas žarnyne, šlapime ar išmatose arba juodos spalvos išmatos.
- Mažas neutrofilų kiekis kraujyje (neutropenija)
 - gali pasireikšti šiais simptomais: karščiavimas, kosulys, gerklės skausmas, šaltkrėtis, bloga savijauta ar kiti infekcijos požymiai.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Su infuzija susijusios reakcijos (reiškiniai infuzijos metu arba po jos)
 - gali būti sunkios arba nesunkios, taip pat gali būti vienas ar keli iš šių reiškinių: žemas arba labai aukštas kraujospūdis; staigus dusulys; energijos trūkumas; bloga savijauta; galvos skausmas; pykinimas; vėmimas; viduriavimas; neįprastas gausus prakaitavimas; odos niežulys arba paraudimas; patinimas; karščiavimas; kai kurių kūno dalių skausmas (pvz., krūtinės, skrandžio, sąnarių, nugaros ar kaulų skausmas).
- Kraujo infekcija (sepsis)

Kiti šalutiniai poveikiai

Praneškite savo gydytojui arba slaugytojui, jei pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių poveikių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kraujo tyrimuose pastebimas sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis (leukopenija);
- silpnumas arba bendras energijos ar jėgų trūkumo jausmas (astenija);
- nuovargis;
- galvos skausmas;
- šlapimo takų infekcija;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis - nustatoma kraujo tyrimu.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sąnarių skausmas;
- odos niežėjimas arba niežulys;
- alpulys;
- nereguliarus arba neįprastai greitas širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas arba prieširdžių plazdėjimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rytelo

Rytelo bus laikomas sveikatos priežiūros specialistų ligoninėje ar klinikoje. Laikymo sąlygos:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant kartono dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Neatidarytas flakonas: laikykite šaldytuve (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rytelo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra imetelstas. Kiekviename flakone yra imetelsto natrio druskos, atitinkančios 47 mg arba 188 mg imetelsto. Ištirpinus kiekviename tirpalo mililitre yra 31,4 mg/ml imetelsto.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio karbonatas ir (arba) vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) – žr. 2 skyrių. „Rytelo sudėtyje yra natrio“.

Rytelo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rytelo yra balti ar beveik balti arba gelsvi liofilizuoti milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui). Rytelo tiekiamas vienadoziame flakone, kuriame yra 47 mg arba 188 mg imetelsto.

Kiekvienoje pakuotėje yra po 1 flakoną.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Ant kartono dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Paruošimo, leidimo ir tvarkymo instrukcijos

Vienos dozės paruošimui reikalingų flakonų skaičius priklausys nuo paciento svorio.

Rytelo yra balti ar beveik balti arba gelsvi liofilizuoti milteliai, skirti tik infuzijai į veną, kuriuos prieš vartojant reikia ištirpinti ir praskiesti.

Premedikacija ir stebėjimas dėl galimų su infuzija susijusių reakcijų

Prieš skiriant bet kokią Rytelo dozę reikia skirti premedikaciją, siekiant išvengti galimų su infuzija susijusių reakcijų arba jas sumažinti. Pacientams reikia skirti premedikaciją difenhidraminu (25–50 mg) ir hidrokortizonu (100–200 mg) arba lygiavėriu vaistu, likus bent 30 minučių iki Rytelo dozės.

Bent vieną valandą po infuzijos reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia šalutinis poveikis. Dėl simptomų valdymo žr. VCT 4.2 ir 4.4 skyrius.

Ištirpinimas

- Apskaičiuokite Rytelo dozę (viso mg) pagal paciento kūno svorį (kg):
Kūno svoris (X kg) x **dozė** (7,1 mg/kg, išskyrus, jei yra pagrindas sumažinti dozę iki 5,6 mg/kg arba 4,4 mg/kg).
- Nustatykite, kiek Rytelo flakonų reikia. Visai dozei paruošti gali reikėti daugiau nei vieno flakono. Kiekviename Rytelo flakone yra po 47 mg arba 188 mg.
- Išimkite Rytelo flakonus iš šaldytuvo. Prieš ruošdami palaukite 10–15 minučių (ne daugiau kaip 30 minučių), kol jie atšils iki kambario temperatūros 20 °C – 25 °C.
- Kiekvieną Rytelo flakoną ruoškite pagal stiprumą vadovaudamiesi toliau pateiktomis instrukcijomis:
 - *Rytelo flakonai su 47 mg infuziniam tirpalui skirtu koncentratu miltelių*
Sušvirkškite 1,8 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tiesiai ant liofilizuotų miltelių, kad gautumėte 1,5 ml preparato. Galutinė paruošto tirpalo koncentracija flakone bus 31,4 mg/ml.
 - *Rytelo flakonai su 188 mg infuziniam tirpalui skirtu koncentratu miltelių*
Sušvirkškite 6,3 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tiesiai ant liofilizuotų miltelių, kad gautumėte 6,0 ml preparato. Galutinė paruošto tirpalo koncentracija flakone bus 31,4 mg/ml.

Kiekviename flakone yra perteklius dėl skysčių praradimo ruošiant ir pernešant paruoštą tirpalą, todėl galutinė koncentracija yra 31,4 mg/ml, kaip nurodyta pirmiau.

- Kiekvieną flakoną atsargiai pasukiokite, kad nesusidarytų putų, kol milteliai visiškai ištirps (ne ilgiau kaip 15 minučių). Nekratykite.
- Prieš praskiesdami apžiūrėkite paruoštą tirpalą, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Kiekviename flakone esantis paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek drumstas, be jokių matomų teršalų, nuosėdų ir (arba) kietųjų dalelių. Nenaudokite, jei spalva pakitusi arba yra kietųjų dalelių.
- Nedelsdami naudokite paruoštą tirpalą Rytelo praskiesto tirpalo infuzijos maišelyje paruošimui (žr. 6.3 skyrių).

Skiedimas

- Apskaičiuokite pacientui reikalingą paruošto tirpalo tūrį pagal paciento kūno svorį.

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Kūno svoris (kg)} \times \text{dozė (7,1 mg/kg, išskyrus, jei yra pagrindas sumažinti dozę iki 5,6 mg/kg arba 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (paruošto tirpalo koncentracija)}}$$

- I 500 ml infuzijos maišelį, pripildytą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, įpilkite reikiamą kiekį paruošto tirpalo. Išpilkite flakone (-uose) likusį skysčio perteklių, nereikalingą norimai dozei gauti.
- Švelniai pavartykite infuzijos maišelį bent 5 kartus, kad praskiestas tirpalas gerai susimaišytų. Nepurtykite infuzijos maišelio prieš suleidami vaistinį preparatą.

Praskiesto tirpalo laikymas

- Laikant šaldytuve 2 °C - 8 °C temperatūroje, sunaudoti per 48 valandas (į šį laiką įskaičiuojamas visas laikas nuo miltelių ištirpinimo iki infuzijos pabaigos).
- Laikant kambario 20 °C - 25 °C temperatūroje, sunaudoti per 18 valandų (į šį laiką įskaičiuojamas visas laikas nuo miltelių ištirpinimo iki infuzijos pabaigos).
- Nustatyta, kad paruošto vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 48 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, arba 18 valandų, laikant 20 °C - 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu paruoštas vaistinis preparatas turėtų būti vartojamas nedelsiant. Nesuvartojus nedelsiant, už jo laikymo laiką ir sąlygas atsako medicinos darbuotojas. Laikymo laikas neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas ruošiamas ir skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Vartojimo metodas

- Praskiestą tirpalą į veną suleiskite per 2 valandas (t. y. 250 ml/val.). Neskirkite kaip greitos intraveninės ar boliusinės injekcijos.
- Informacijos apie sumažinto greičio infuzijas, kurias gali tekti taikyti dėl su infuzija susijusių reakcijų, pateikta VCT 4.2 skyriaus 3 lentelėje.

Modifikuoto greičio skyrimas dėl su infuzija susijusių reakcijų

Šalutinis poveikis	Sunkumo laipsnis ^a	Pasireiškimo tikimybė	Gydymo modifikacija
Su infuzija susijusios reakcijos (žr. VCT 4.4 ir 4.8 skyrius)	2 arba 3 laipsnis	Pirma ir antra	- Nutraukite infuziją, kol šalutinio poveikio intensyvumas sumažės iki 1-o laipsnio^a - Infuziją pradėkite iš naujo 50 % infuzijos greičiu, kuris buvo skiriamas prieš pasireiškiant šalutiniam poveikiui (t. y. 125 ml/val.)

1 laipsnis: lengvas; 2 laipsnis: vidutinis; 3 laipsnis: sunkus

Atliekų tvarkymas

- Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.