

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rytelo 47 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Rytelo 188 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rytelo 47 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons satur nātrija imetelstatu, kas atbilst 47 mg imetelstata (*imetelstatum*).
Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 31,4 mg imetelstata.

Rytelo 188 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons satur nātrija imetelstatu, kas atbilst 188 mg imetelstata (*imetelstatum*).
Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 31,4 mg imetelstata.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts, pelēkbalts vai viegli iedzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rytelo ir indicētas kā monoterapija, lai ārstētu no transfūzijas atkarīgu anēmiju, ko izraisījuši ļoti zema, zema vai vidēja riska mielodisplastiskais sindroms (MDS) bez izolētas delēcijas 5q citogēnētiskas (bez del 5q) patoloģijas, pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi neapmierinoša atbildes reakcija uz eritropoetīna terapiju vai kuri nevar to saņemt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Rytelo ievadīšana un terapijas novērošana jāveic tādu ārstu un veselības aprūpes speciālistu uzraudzībā, kuriem ir pieredze ar hematoloģiskām slimībām un to ārstēšanu.

Pirms katras devas ievadīšanas ieteicams noteikt pilnu asins ainu un veikt aknu darbības analīzes.
Turklāt pēc pirmajām divām devām ieteicams katru nedēļu noteikt asins ainu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, pirms pirmās Rytelo devas ievadīšanas ir jāveic grūtniecības tests (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā Rytelo deva ir 7,1 mg/kg ķermeņa masas, ievadot ar intravenozu infūziju ik pēc 4 nedēļām. Rytelo lietošana ir jāpārtrauc, ja pacienta eritrocītu (RBC) transfūzijas slogs nav samazinājies pēc 24 nedēļu ilgās ārstēšanas (pēc 6 devām), vai ikreiz, ja rodas nepieņemama toksicitāte.

Premedikācija potenciālu ar infūziju saistītu reakciju novēršanai

Vismaz 30 minūtes pirms Rytelo devas ievadīšanas pacientiem jānodrošina premedikācija ar difenhidramīnu (25–50 mg) un hidrokortizonu (100–200 mg) vai līdzvērtīgām zālēm. Premedikācija jāveic pirms visām Rytelo devām, lai novērstu vai samazinātu iespējamās ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devu modificēšana

Ieteicamās samazinātās devas visu 3. pakāpes un 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādītas 1. tabulā.

3. pakāpes un 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību kontrolei var būt nepieciešama devas atlikšana, devas samazināšana vai ārstēšanas pārtraukšana, un tas ir norādīts 2. tabulā, 3. tabulā un 4. tabulā. Ja pacients nepanes zemāko devu 4,4 mg/kg, ārstēšana ar Rytelo ir pilnīgi jāpārtrauc.

1. tabula. Ieteicamās samazinātās devas visu 3. pakāpes un 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā

Devas samazināšana	Pašreizējā deva	Samazinātā deva
Pirmā devas samazināšana	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Otrā devas samazināšana	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hematoloģiskas 3. pakāpes un 4. pakāpes blakusparādības

Atlikt Rytelo ievadīšanu, ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par $1,0 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits nepārsniedz $50 \times 10^9/l$. Izmainīt devu, kā aprakstīts 2. tabulā.

2. tabula. Devas modificēšana hematoloģisku 3. pakāpes un 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā

Blakusparādība	Smaguma pakāpe ^{a, b}	Rašanās	Terapijas modificēšana
Trombocitopēnija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	3. pakāpe	Pirmā	• Atlikt ārstēšanu, līdz trombocītu skaits ir $\geq 50 \times 10^9/l$ • Atsākt ar tādu pašu devas līmeni
		Otrā un trešā	• Atlikt ārstēšanu, līdz trombocītu skaits ir $\geq 50 \times 10^9/l$ • Atsākt ar vienu līmeni mazāku devu
	4. pakāpe	Pirmā un otrā	• Atlikt ārstēšanu, līdz trombocītu skaits ir $\geq 50 \times 10^9/l$ • Atsākt ar vienu līmeni mazāku devu
Neitropēnija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	3. pakāpe	Pirmā	• Atlikt ārstēšanu, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Atsākt ar tādu pašu devas līmeni
		Otrā un trešā	• Atlikt ārstēšanu, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Atsākt ar vienu līmeni mazāku devu
	4. pakāpe	Pirmā un otrā	• Atlikt ārstēšanu, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Atsākt ar vienu līmeni mazāku devu

^a Smaguma pakāpe atbilstoši Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute* — NCI) vispārējiem nevēlamo notikumu terminoloģijas kritērijiem, 4.03. versija.

^b 3. pakāpe: smaga; 4. pakāpe: bīstama dzīvībai

Nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības

Devu ievadīšanas izmaiņas ar infūziju saistītu reakciju gadījumā ir aprakstītas 3. tabulā.

3. tabula. Devu ievadīšanas izmaiņas ar infūziju saistītu reakciju gadījumā

Blakusparādība	Smaguma pakāpe ^{a, b}	Rašanās	Terapijas modificēšana
Ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	2. vai 3. pakāpe	Pirmā un otrā	- Apturēt infūziju, līdz blakusparādību intensitāte samazinās līdz 1. pakāpei^b - Atsākt infūziju ar 50% no infūzijas ātruma, kāds tika izmantots līdz nevēlamajām blakusparādībām (t. i., 125 ml/h)
		Trešā	2. pakāpes gadījumā pārtraukt infūziju. Var atsākt nākamās devas ievadīšanas laikā 3. pakāpes gadījumā neturpināt terapiju
	4. pakāpe	Pirmā	- Pārtraukt infūziju - Nodrošināt piemērotu atbalstošo aprūpi un neturpināt terapiju

^a Smaguma pakāpe atbilstoši NCI vispārējiem nevēlamo notikumu terminoloģijas kritērijiem, 4.03. versija.

^b 1. pakāpe: viegla; 2. pakāpe: vidēji smaga; 3. pakāpe: smaga; 4. pakāpe: bīstama dzīvībai

Devu modificēšana citu zāļu izraisītu nevēlamo blakusparādību, tostarp paaugstinātu aknu darbības rādītāju, gadījumā ir aprakstīta 4. tabulā.

4. tabula. Devu modificēšana nehematoloģisku nevēlamo blakusparādību gadījumā

Blakusparādība	Smaguma pakāpe ^{a, b}	Rašanās	Terapijas modificēšana
Citas zāļu izraisītas nevēlamās blakusparādības, tostarp paaugstināti rādītāji aknu darbības analīzēs (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. vai 4. pakāpe	Pirmā un otrā	- Atlikt ārstēšanu, līdz blakusparādības samazinās līdz 1. pakāpei^b vai sākotnējai pakāpei - Atsākt ar vienu līmeni mazāku devu

^a Smaguma pakāpe atbilstoši NCI vispārējiem nevēlamo notikumu terminoloģijas kritērijiem, 4.03. versija.

^b 1. pakāpe: viegla; 3. pakāpe: smaga; 4. pakāpe: bīstama dzīvībai

Izlaistas devas

Ja iepļānotā deva ir izlaista, pacientam jāievada Rytelo, cik drīz vien iespējams, un ārstēšana jāturpina, kā nozīmēts, ar 4 nedēļu starplaiku starp devām.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem) deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCL) no 30 līdz < 90 ml/min) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL no 15 līdz < 30 ml/min) vai terminālu nieru slimību nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglām vai vidēji smagām novirzēm aknu darbības analīzēs (kopējais bilirubīns $\leq$ augšējo normas robežu (ANR) un asparātaminotransferāze (ASAT) $>$ ANR vai kopējais bilirubīns $\text{no } > 1\times$ līdz $1,5\times$ ANR (1. pakāpe) un jebkāds ASAT līmenis, vai kopējais bilirubīns $\text{no } > 1,5\times$ līdz $3\times$ ANR (2. pakāpe) un jebkāds ASAT līmenis) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagām novirzēm aknu darbības analīzēs (kopējais bilirubīns $> 3\times$ ANR (3. pakāpe) un jebkāds ASAT) nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav noteikts Rytelo drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā no 28 dienām līdz ne vairāk kā 18 gadiem. Dati nav pieejami.

Rytelo lietošana neattiecas uz pediatrikajiem pacientiem, kas jaunāki par 28 dienām.

Lietošanas veids

Rytelo ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Rytelo tiek nodrošināts tikai vienai devai.

Pirms ievadīšanas ar intravenozu infūziju Rytelo jā sagatavo un jāatšķaida ar aseptisku metodi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Ievadīt ar 2 stundu ilgu intravenozu infūziju (t. i., 250 ml/h). Ar infūziju saistītu reakciju gadījumā infūzijas ātrums var būt jāsamazina; skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā. Neievadīt kā intravenozu trieciendevu vai bolus injekciju.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trombocitopēnija

Ziņots par trombocitopēniju Rytelo terapijas laikā, tostarp par jauniem trombocitopēnijas gadījumiem vai saasinājumu līdz 3. pakāpei vai 4. pakāpei (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jānosaka pilna asins aina pirms katras Rytelo devas ievadīšanas, reizi nedēļā pēc pirmo divu devu ievadīšanas un katrā gadījumā, kad radusies 3. pakāpes vai 4. pakāpes trombocitopēnija vai kad pastāv klīniskas indikācijas. Piesardzības nolūkā jānovēro, vai pacientiem ar 3. pakāpes vai 4. pakāpes trombocitopēniju nav asiņošanas notikumu. Jāizvērtē trombocītu pārļiešanas nepieciešamība, ja tā ir klīniski piemērota. Pacientiem jālūdz nekavējoties ziņot par zilumu vai asiņošanas pazīmēm vai simptomiem. Nākamā deva ir jāatliek un terapija jāatsāk ar tādu pašu vai samazinātu devu, kā ieteikts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija

Ziņots par neitropēniju Rytelo terapijas laikā, tostarp par jauniem neitropēnijas gadījumiem vai saasinājumu līdz 3. pakāpei vai 4. pakāpei (skatīt 4.8. apakšpunktu), kā arī par febrilu neitropēniju. Ir jānosaka pilna asins aina pirms katras Rytelo devas ievadīšanas, reizi nedēļā pēc pirmo divu devu ievadīšanas un katrā gadījumā, kad radusies 3. pakāpes vai 4. pakāpes neitropēnija. Piesardzības nolūkā jānovēro, vai pacientiem ar 3. pakāpes vai 4. pakāpes neitropēniju nerodas infekcijas, tostarp sepse. Jāizmanto granulocītu kolonijas stimulējošie faktori un pretinfekciju terapijas atbilstoši

klīniskām indikācijām. Pacienti jālūdz nekavējoties ziņot par neitropēnijas pazīmēm vai simptomiem, piemēram, par drudzi vai infekciju. Nākamā deva ir jāatliek un terapija jāatsāk ar tādu pašu vai samazinātu devu, kā ieteikts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Rytelo terapijas laikā ir ziņots par reakcijām saistībā ar infūziju, un tās parasti bija vieglas vai vidēji smagas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visbiežāk sastopamie simptomi bija galvassāpes un muguras sāpes. Citas vērojamas nevēlamās blakusparādības bija 3. pakāpes hipotensija, hipertensija, hipertensiska krīze un nekardiālas sāpes krūtīs. Ar infūziju saistītas reakcijas pacientiem parasti radās infūzijas laikā vai neilgi pēc tās beigām.

Vismaz 30 minūtes pirms Rytelo devas ievadīšanas pacientiem jāsaņem premedikācija, lai samazinātu ar infūziju saistītu reakciju rašanās risku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vismaz vienu stundu pēc infūzijas beigām jānovēro, vai pacientiem nerodas nevēlamās blakusparādības.

Ar infūziju saistīto reakciju simptomus ārstējiet ar atbalstošu aprūpi un atkarībā no simptomu smaguma pakāpes un rašanās biežuma apsveriet infūzijas apturēšanu, infūzijas ātruma samazināšanu vai terapijas pārtraukšanu, kā ieteikts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Embriofetāla toksicitāte

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem konstatēto, Rytelo var izraisīt kaitējumu embrijam un auglim, ja tās lieto grūtniecības laikā. Imetelstata lietošana grūsnām pelēm un trušiem organoģenēzes laikā izraisīja embriofetālu mirstību, kad zāļu iedarbība uz mātītes organismu (AUC) $\geq 3,4$ reizes pārsniedza iedarbību uz cilvēkiem ar ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtnieces ir jāinformē par potenciālu risku auglim. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi Rytelo terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas saņemšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur 35 mg nātrija devā (deva pacientam ar ķermeņa masu 80 kg), kas ir līdzvērtīgi aptuveni 1,8% no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Nātrijs tiks papildus ievadīts ar nātriju saturošu šķīdumu, ko izmanto zāļu sagatavošanai pirms lietošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, apsverot pacienta kopējo dienā uzņemto nātrija daudzumu no visiem avotiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar cilvēkiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

In vitro imetelstats ir BCRP, OAT1, OATP1B1 un OATP1B3 inhibitors līdzīgās koncentrācijās, kādas tiek sasniegtas imetelstata ievadīšanas dienā. Mijiedarbības risks, ko izraisa vienlaikus lietota substrāta koncentrācijas paaugstināšanās plazmā, mazinās līdz ar strauju imetelstata koncentrācijas samazināšanos plazmā un, visticamāk, nākamajās dienās starp devu ievadīšanu kļūst nenozīmīgs.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība / kontracepcija sievietēm

Pirms sākt ārstēšanu ar Rytelo, ir jāpārbauda grūtniecības statuss sievietēm ar reproduktīvo potenciālu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi Rytelo terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas saņemšanas.

Grūtniecība

Dati par imetelstata lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka imetelstats var izraisīt embrija vai augļa zaudēšanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Imetelstatu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai imetelstats izdalās krūts pienā cilvēkiem.

Nav datu par imetelstata klātbūtni krūts pienā cilvēkiem, par ietekmi uz bērnu, kuru baro ar krūti, vai par ietekmi uz laktāciju. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Tā kā ar krūti barotiem bērniem potenciāli var rasties nevēlamas blakusparādības, sievietēm jālūdz nebarot bērnu ar krūti Rytelo terapijas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas saņemšanas.

Fertilitāte

Pamatojoties uz pētījumos ar dzīvniekiem konstatēto, imetelstats var pasliktināt fertilitāti sievietēm ar reproduktīvo potenciālu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pieejami dati par imetelstata ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rytelo var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Reaģēšanas spēju, veicot šādus uzdevumus, var pasliktināt potenciāla astēnijas ietekme un ar infūziju saistītas reakcijas, piemēram, savārgums, sāpes krūtīs un hipertensīvā krīze pēc terapijas ievadīšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, līdz viņiem ir izzuduši visi simptomi, kas ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot Rytelo, bija trombocitopēnija (94%), leukopēnija (93%), neitropēnija (92%), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes (ASAT) līmenis (48%), paaugstināts alanīnaaminotransferāzes (ALAT) līmenis (42%), paaugstināts sārmainās fosfatāzes (ALP) līmenis (41%), astēnija (26%) un galvassāpes (16%).

Visbiežāk ziņotās smagās nevēlamās blakusparādības (≥ 3 . pakāpe) bija neitropēnija (69%) un trombocitopēnija (63%).

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija sepse (1,7%), urīnceļu infekcija (1,7%), priekškambaru mirdzēšana (1,1%), barības vada varikozo vēnu hemorāģija (1,1%), sinkope (1,1%) un trombocitopēnija (1,1%).

Ārstēšanas pārtraukšanas biežums nevēlamu blakusparādību dēļ bija 13%. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk tika pārtraukta ārstēšana, bija trombocitopēnija (6,3%) un neitropēnija (6,3%).

Devu samazināšanas vai devu atlikšanas biežums nevēlamu blakusparādību dēļ bija 65%. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk tika veikta devu modificēšana vai pārtraukšana, bija neitropēnija (51%) un trombocitopēnija (45%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums noteikts pēc apvienotajiem datiem no klīniskajiem pētījumiem ar 175 pacientiem, kuriem bija zema līdz vidēja-1 riska MDS, no transfūzijas atkarīga anēmija, pēc ESA terapijas slimība recidivēja vai kļuva refraktāra vai ESA terapija nebija piemērota un kuri saņēma ārstēšanu ar imetelstatu ieteicamajā devā. Pacienti saņēma Rytelo terapiju mediāni 7,8 mēnešus.

Turpmāk minētās blakusparādības norādītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma sadalījumam katrā orgānu sistēmu klasē, un visbiežāk sastopamās blakusparādības ir norādītas vispirms. Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar zema vai vidēja-1 riska MDS, kuri ārstēti ar Rytelo 2. un 3. fāzes pētījumā MDS3001

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums (visas pakāpes)	Visas pakāpes (N = 175)	≥ 3. pakāpe (N = 175)
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija ^a	Ļoti bieži	12%	2,3%
	Sepse ^b	Bieži	4,0%	4,0%
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ^c	Ļoti bieži	94%	63%
	Neitropēnija ^c	Ļoti bieži	92%	69%
	Leikopēnija ^c	Ļoti bieži	93%	56%
Imūnās sistēmas traucējumi	Ar infūziju saistītas reakcijas ^d	Bieži	8,6%	3,4%
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži	16%	1,7%
	Sinkope ^e	Bieži	4,6%	1,7%
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirdzēšana ^f	Bieži	3,4%	1,1%
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Bieži	5,7%	0,6%
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Epistakse	Bieži	5,1%	0
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Gastrointestināla asiņošana ^g	Bieži	6,3%	1,7%
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis ^c	Ļoti bieži	48%	2,3%
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ^c	Ļoti bieži	42%	4,0%
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ^c	Ļoti bieži	41%	0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Bieži	5,1%	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Bieži	6,9%	0
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hematūrija	Bieži	4,6%	1,1%
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija ^h	Ļoti bieži	26%	0,6%

^a Urīnceļu infekcija ietver urīnceļu infekciju, *Escherichia* izraisītu urīnceļu infekciju un cistītu.

^b Sepsis ietver sepsi, enterokoku sepsi, *Escherichia* sepsi, neitropēnisku sepsi un urosepsi.

^c Trombocitopēnija (pazemināts trombocītu skaits), neitropēnija (pazemināts neitrofilo leikocītu skaits), leikopēnija (pazemināts balto asins šūnu skaits), ASAT līmeņa paaugstināšanās, ALP līmeņa paaugstināšanās un ALAT līmeņa paaugstināšanās noteikta laboratoriskajās analīzēs.

^d Ar infūziju saistītas reakcijas ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, artralģiju, astēniju, muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes krūtīs, caureju, diskomfortu, dispnoju, eritēmu, pietūkumu, galvassāpes, hiperhidrozi, hipertensiju, hipertonusu krīzi, hipotensiju, slimību, savārgumu, sliktu dūšu, nekardiālas sāpes krūškurvī, perifēro tūsaku, palmāru eritēmu, niezi, pīreksiju, mugurkaulāja sāpes, nātreni un vemšanu. Ietverti tikai ar infūziju saistītu reakciju notikumi.

^e Sinkope ietver apziņas zudumu, presinkopi un sinkopi.

^f Priekškambaru mirdzēšana ietver priekškambaru mirdzēšanu un priekškambaru plandīšanos.

^g Gastrointestināla asiņošana ietver tūpla hemorāģiju, kuņģa hemorāģiju, gastrointestinālu hemorāģiju, hematohezi, hemoroidālu hemorāģiju, zarnu hemorāģiju, taisnās zarnas hemorāģiju un barības vada varikozo vēnu hemorāģiju.

^h Astēnija ietver astēniju un nogurumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombocitopēnija

Trombocitopēnija radās 94,3% pacientu, kuri saņēma imetelstatu. 3. pakāpes vai 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamības biežums bija 62,9%. Mediānais laiks līdz pirmajam ≥ 3 . pakāpes notikumam bija 5 nedēļas (diapazons: 1,7–89,7 nedēļas). Mediānais ≥ 3 . pakāpes trombocitopēnijas notikumu ilgums bija 1,4 nedēļas (diapazons: 0,1–15,0 nedēļas) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Trombocitopēnijas (ārstēšanas izraisītu jebkādas pakāpes nevēlamo notikumu) dēļ deva tika samazināta vai devu cikls tika atlikts attiecīgi 24,6% un 44,6% pacientu. Ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta 6,3% pacientu.

Neitropēnija

Neitropēnija radās 92,0% pacientu, kuri saņēma imetelstatu. 3. pakāpes vai 4. pakāpes neitropēnijas sastopamības biežums bija 69,1%. Mediānais laiks līdz pirmajam ≥ 3 . pakāpes notikumam bija 4,3 nedēļas (diapazons: 1,0–118,6 nedēļas). Mediānais ≥ 3 . pakāpes neitropēnijas notikumu ilgums bija 2,0 nedēļas (diapazons: 0,0, 16,7 nedēļas) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Neitropēnijas (ārstēšanas izraisītu jebkādas pakāpes nevēlamo notikumu) dēļ deva tika samazināta vai devu cikls tika atlikts attiecīgi 36,6% un 50,3% pacientu. Ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta 6,3% pacientu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas radās 8,6% pacientu, kuri saņēma imetelstatu. 3. pakāpes vai 4. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju sastopamības biežums bija 3,4%. Ar infūziju saistītās reakcijas parasti bija vieglas vai vidēji smagas. Visbiežāk novērotās ar infūziju saistītās reakcijas bija galvassāpes (3,4%) un muguras sāpes (2,3%). Citas vērā ņemamas ar infūziju saistītās reakcijas bija tādi 3. pakāpes notikumi kā hipotensija (0,6%), hipertensija (0,6%), hipertoniska krīze (0,6%) un nekardiālas sāpes krūtīs (0,6%). Ar infūziju saistītās reakcijas parasti radās infūzijas beigās vai neilgi pēc tam (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ar infūziju saistītu reakciju dēļ deva tika samazināta vai devu cikls tika atlikts 0,6% pacientu, bet infūzija tika īslaicīgi apturēta vai pārtraukta 5,7% pacientu. Ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta 0,6% pacientu.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

ASAT līmeņa paaugstināšanās, ALAT līmeņa paaugstināšanās un ALP līmeņa paaugstināšanās radās attiecīgi 48,0%, 41,7% un 41,1% pacientu, kuri saņēma imetelstatu. 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumu sastopamības biežums bija attiecīgi 2,3%, 4,0% un 0%. Mediānais laiks līdz pirmajam ≥ 3 . pakāpes notikumam bija 30,4 nedēļas (diapazons: 25,9, 63,1) attiecībā uz ASAT līmeņa paaugstināšanos un 32,0 nedēļas (diapazons: 1,0, 84,1) attiecībā uz ALAT līmeņa paaugstināšanos. Mediānais ≥ 3 . pakāpes notikumu ilgums bija 1,2 nedēļas (diapazons: 0,4, 2,4) attiecībā uz ASAT līmeņa paaugstināšanos un 1,5 nedēļas (diapazons: 0,7, 4,0) attiecībā uz ALAT līmeņa paaugstināšanos. Šo notikumu (ārstēšanas izraisītu jebkādas pakāpes nevēlamo notikumu) dēļ devu cikls tika atlikts 1,7% pacientu ASAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā un 0,6% pacientu ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā. Neviena notikuma dēļ ārstēšana netika pārtraukta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas vai nepareizas zāļu ievadīšanas (piemēram, intravenozas trieciendevas vai bolus injekcijas) gadījumā jāuzrauga, vai pacientam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jānodrošina atbilstoša simptomu ārstēšana, kā arī standarta atbalstošā aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATK kods: L01XX80

Darbības mehānisms

Imetelstats ir oligonukleotīdu telomerāzes inhibitors, kas saistās pie cilvēka telomerāzes RNS komponenta matricas reģiona (hTR), tādējādi novēršot telomēru saistīšanos.

Ir zināms, ka MDS un ļaundabīgās cilmes un progenitora šūnās ir nozīmīgi paaugstināta telomerāzes aktivitāte, kā arī cilvēka telomerāzes reversās transkriptāzes (hTERT) RNS ekspresija. Imetelstata terapija izraisa telomēru garuma samazināšanos, nomāc ļaundabīgo cilmes un progenitora šūnu vairošanos un inducē apoptotisko šūnu bojāeju, tādējādi samazinot ļaundabīgo klonu skaitu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imūngenitāte

Ārstēšanas laikā ar ieteicamo imetelstata devu 17% dalībnieku tika konstatētas antivielas pret zālēm (AVZ). Netika novēroti pierādījumi AVZ ietekmei uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu, taču dati pagaidām ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Imetelstata efektivitāte tika vērtēta 3. fāzes randomizētā, dubultklā, ar placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā IMerge (MDS3001) ar 178 pieaugušiem pacientiem, kuriem saskaņā ar Starptautiskās prognostiskās skalas sistēmu (*International Prognostic Scoring System* — IPSS) bija zema vai vidēja-1 riska MDS un kuri bija atkarīgi no transfūzijas (nepieciešamas ≥ 4 eritrocītu (RBC) vienības 8 nedēļu periodā 16 nedēļas pirms randomizācijas). MDS diagnoze iekļaušanai pētījumā tika noteikta saskaņā ar PVO 2008. gada klasifikāciju. Pacienti atbilda kritērijiem, ja viņiem nebija atbildes reakcijas vai bija zudusi atbildes reakcija uz eritropoēzi stimulējošiem līdzekļiem (ESA) vai to lietošana nebija piemērota, absolūtais neitrofīlo leukocītu skaits bija $1,5 \times 10^9/l$ vai lielāks, un trombocītu skaits bija $75 \times 10^9/l$ vai lielāks. Dalībai pētījumā nebija piemēroti pacienti, kuriem bija delēcijas 5q (del5q) citoģenētiska patoloģija vai kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar lenalidomīdu vai hipometilācijas līdzekļiem.

Dalībnieki tika attiecībā 2:1 randomizēti iedalīti grupās, lai saņemtu vai nu intravenozu imetelstata infūziju (n = 118) 7,1 mg/kg, vai placebo (n = 60), ko ievadīja 2 stundu garumā ik pēc 4 nedēļām, līdz slimība progresēja, radās nepieņemama toksicitāte vai dalībnieks izstājās no pētījuma. Randomizētie dalībnieki tika stratificēti pēc iepriekšējā RBC transfūzijas sloga un IPSS riska grupas. Pirms devas ievadīšanas pacienti saņēma iepriekšēju ārstēšanu ar antihistamīnu un kortikosteroīdu, lai mazinātu ar infūziju saistītās reakcijas. Devu atlikšana vai devu samazināšana sakarā ar nākamās plānotās devas laikā novērotu 3. pakāpes vai 4. pakāpes toksicitāti tika novērtēta atbilstoši noteiktajām devas modifikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Visi pacienti saņēma atbalstošo aprūpi, kas ietvēra RBC transfūzijas.

No 178 pētījumā iekļautajiem pacientiem 62% bija vīrieši un 80% bija baltādainie. Mediānais vecums bija 72 gadi (diapazons: 39–87 gadi), 20% (36/178) pacientu bija < 65 gadus veci, 47% (84/178) no

≥ 65 līdz < 75 gadus veci, un 33% (58/178) bija ≥ 75 gadus veci. Kopumā 118 pacientu saņēma imetelstatu mediāni 7,8 mēnešus (diapazons: 0,03–32,5 mēneši) un 59 pacientu saņēma placebo mediāni 6,5 mēnešus (diapazons: 0,03–26,7 mēneši). Mediānais apsekošanas ilgums bija 19,5 mēneši (diapazons: 1,4–36,2) imetelstata grupā un 17,5 mēneši (diapazons: 0,7–34,3) placebo grupā. Galvenie slimības raksturlielumi pētījuma sākumā efektivitātes populācijā ir norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Slimības sākotnējais raksturojums pacientiem ar MDS 3. fāzes pētījumā MDS3001

Slimības raksturlielumi	Imetelstats (N = 118)	Placebo (N = 60)
Laiks kopš sākotnējās diagnozes		
Gadi, mediāni	3,5	2,8
ECOG rādītājs (0, 1, 2), n (%)		
0: asimptomātisks	42 (35,6)	21 (35)
1: simptomātisks, pilnīgi ambulatorisks	70 (59,3)	39 (65)
2: simptomātisks, gultas režīmā mazāk nekā 50% dienas	6 (5,1)	0
IPSS riska klasifikācija, n (%)		
Zems	80 (67,8)	39 (65)
Vidējs-1	38 (32,2)	21 (35)
Iepriekšējais eritrocītu transfūzijas slogs^a, n (%)		
4–6 vienības	62 (52,5)	33 (55)
> 6 vienības	56 (47,5)	27 (45)
PVO klasifikācija (2008), n (%)		
RS+ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Trūkst	1 (0,8)	0
Eritropoētina (EPO) līmenis serumā pētījuma sākumā, n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Trūkst	5 (4,2)	2 (3,3)
Pirms ESA lietošanas, n (%)		
Jā	108 (91,5)	52 (86,7)
Nē	10 (8,5)	8 (13,3)

Saīsinājumi. ECOG = Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupa (*Eastern cooperative oncology group*);

ESA = eritropoēzi stimulējošs līdzeklis; IPSS = Starptautiskā prognostiskās skalas sistēma (*International Prognostic Scoring System*); MDS = mielodisplastiskie sindromi; RS+ = gredzenveida sideroblastu pozitīvs; RS- = gredzenveida sideroblastu negatīvs; PVO = Pasaules Veselības organizācija.

^a Iepriekšējais eritrocītu transfūzijas slogs tiek definēts kā maksimālais pārlieto RBC vienību skaits 8 nedēļu periodā 16 nedēļās pirms randomizācijas.

^b RS+ ietver: refraktāru anēmiju ar gredzenveida sideroblastiem (RARS) / refraktāru citopēniju ar vairāku rindu displāziju un ≥ 15% gredzenveida sideroblastus (RCMD-RS).

^c RS- ietver: citus stāvokļus.

Efektivitāti noteica pēc pacientu procentuālā skaita, kuriem 8. nedēļā un 24. nedēļā bija panākta neatkarība no eritrocītu transfūzijas (RBC TI). RBC TI ir norādīta kā RBC transfūzijas(-u) neveikšana attiecīgi jebkurā secīgā 8 nedēļu (56 dienu) periodā un secīgā 24 nedēļu (168 dienu) periodā neatkarīgi no terapijas pārtraukšanas vai pēcākas pretvēža terapijas lietošanas (terapijas politikas stratēģijas). Efektivitātes rezultātu kopsavilkums sniegts 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti 3. fāzes pētījumā MDS3001

	Imetelstats (N = 118)	Placebo (N = 60)
≥ 8 nedēļu RBC TI rādītājs pirmajās 24 nedēļās ^a		
≥ 8 nedēļu RBC TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95% CI reaģējušajiem pacientiem (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% starpība (95% CI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p vērtība ^d	0,002	
≥ 24 nedēļu RBC TI rādītājs pirmajās 48 nedēļās ^a		
≥ 24 nedēļu RBC TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95% CI reaģējušajiem pacientiem (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% starpība (95% CI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p vērtība ^d	< 0,001	

CI = ticamības intervāls; RBC = eritrocīti; TI = neatkarība no transfūzijas.

^a TI neatkarīgi no terapijas pārtraukšanas vai pēcākas pretvēža terapijas lietošanas (terapijas politikas stratēģijas).

^b 95% CI reaģējušajiem pacientiem tika noteikts saskaņā ar precīzo Klopera-Pīrsona ticamības intervālu.

^c 95% CI starpībai tika noteikts ar Vilsona metodi.

^d P vērtība ir balstīta uz Kohrana-Mantela-Henzela testu, stratificējot pēc iepriekšējā eritrocītu transfūzijas sloga (≤ 6 pret > 6 RBC vienības) un IPSS riska grupas (zems vai vidējs-1).

Mediānais ≥ 8 nedēļu RBC TI ilgums bija 51,6 nedēļas, un mediānais hemoglobīna (Hb) līmeņa pieaugums ilgākajā RBC TI periodā bija 3,55 g/dl pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz imetelstatu.

Imetelstata terapijas ietekme uz RBC TI ≥ 8 nedēļās bija saskanīga visās klīniski nozīmīgajās slimības raksturojuma apakšgrupās, arī pacientiem bez gredzenveida sideroblastiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Rytelo lietošanu mielodisplastisko sindromu ārstēšanā, ieskaitot juvenīlu mielomonocitāru leikozi, vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Imetelstatu ievada ar intravenozu infūziju. Nav veikti pētījumi par citiem lietošanas veidiem.

MDS pacientiem, kuri saņēma intravenozu infūziju ar 7,1 mg/kg imetelstatu 2 stundu garumā, ģeometriski vidējā (variāciju koeficients (CV) %) maksimālā koncentrācija ($C_{maks.}$) plazmā bija 89,5 mcg/ml (27,3%), un augstākā koncentrācija tika novērota infūzijas beigās. Pamatojoties uz $C_{maks.}$, imetelstats neuzkrājas starp ārstēšanas cikliem, ko veic ar četru nedēļu starplaiku MDS pacientiem.

Izklīde

Ar cilvēka plazmas proteīniem saistījās 94% imetelstata.

Biotransformācija

Sagaidāms, ka audu nukleāzes metabolizē imetelstatu sīkākos fragmentos.

Eliminācija

Imetelstata ģeometriski vidējais (CV%) šķietamais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 4,9 stundas (43,2%) MDS pacientiem pēc 7,1 mg/kg devas ievadīšanas.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazonā no 0,4 līdz 11,0 mg/kg imetelstata plazmas AUC_{0-24 h} palielinās vairāk nekā devai proporcionālā apmērā.

Īpašas pacientu grupas

Nav pieejami atbilstoši dati, lai izvērtētu imetelstata farmakokinētiku īpašās pacientu grupās.

No MDS pacientiem, kuri saņēma imetelstatu pētījumā MDS3001, saskaņā ar aknu darbības analīzēm (NCI-ODWG) 31 pacientam bija nelielas novirzes aknu darbības analīzēs (kopējais bilirubīns $\leq$ ANR un ASAT $>$ ANR vai kopējais bilirubīns no $> 1\times$ līdz $1,5\times$ ANR (1. pakāpe) un jebkāds ASAT līmenis), 17 pacientiem bija vidējas novirzes aknu darbības analīzēs (kopējais bilirubīns no $> 1,5\times$ līdz $3\times$ ANR (2. pakāpe) un jebkāds ASAT līmenis) un 2 pacientiem bija smagas novirzes aknu darbības analīzēs (kopējais bilirubīns $> 3\times$ ANR (3. pakāpe) un jebkāds ASAT).

Vērtējot pēc kreatinīna klīrensa (CrCL), 42 pacientiem bija viegli nieru darbības traucējumi (CrCL no 60 līdz < 90 ml/min), 39 pacientiem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL no 30 līdz < 60 ml/min) un 1 pacientam bija smagi nieru darbības traucējumi (CrCL no 15 līdz < 30 ml/min).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksikoloģija

6 mēnešus ilgā pētījumā ar pelēm un 9 mēnešus ilgā pētījumā ar pērtiķiem tika novērota ar devu saistīta aknu un nieru svara palielināšanās. Mikroskopiskā analīzē tika konstatētas vieglas vai vidējas izmaiņas aknās (iekaisuma šūnu perēkli, Kupfera šūnu skaita pieaugums, pigmenta nogulsnešanās, telangioektāze) un izmaiņas nierēs (mezangija biezuma palielināšanās, glomerulonefrīts/sklerozē, intersticiāla nogulsnešanās, renāla tubulāra hemorāģija, proteīnu cilindri). Šīs izmaiņas pilnībā izzuda vai to smaguma pakāpe samazinājās 8 līdz 14 nedēļu laikā, kad netika veikta ārstēšana. Neradās nozīmīgas izmaiņas aknu vai nieru darbības parametros. Šajos pētījumos tika konstatēts nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis (NOAEL) pelēm un augstākā deva, kas nav smagi toksiska (HNSTD) pērtiķiem, lietojot augstākās devas, ar kurām panāca līdz attiecīgi 2,4 un 28,1 reizi augstāku ekspozīcijas līmeni nekā cilvēkiem ar ieteicamo klīnisko devu.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar imetelstatu nav veikti.

Genotoksicitāte

Imetelstats neuzrādīja genotoksisku potenciālu *in vitro* un *in vivo* pētījumos.

Fertilitāte

Vērtējot ietekmi uz reproduktīvajiem orgāniem hroniskas atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, tika konstatēta potenciāli pasliktināta fertilitāte mātītēm. Pērtiķiem tika novērota endometrija atrofija, lietojot 14,1 mg/kg devu reizi nedēļā 9 mēnešus ar vidējo ekspozīciju (balstoties uz AUC), kas aptuveni 20,0 reizi pārsniedz cilvēkiem ieteicamo klīnisko devu. Šī ietekme bija atgriezeniska pēc 14 nedēļu atveseļošanās perioda.

Netika novērotas nekādas būtiskas vai histoloģijas izmaiņas tēviņu reproduktīvās sistēmas audos ne ar vienu no devām, kas pārbaudītas atkārtotu devu toksicitātes pētījumos (līdz 18,8 mg/kg pelēm un

14,1 mg/kg pērtiķiem), ar vidējo ekspozīciju (balstoties uz AUC), kas 2,4 reizes (pelēm) un 28,1 reizi (pērtiķiem) pārsniedz cilvēkiem ieteicamo klīnisko devu.

Embriofetālā attīstība

Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos grūsnām pelēm un trušiem organoģenēzes laikā tika ievadītas imetelstata devas 4,7, 14,1 vai 28,2 mg/kg. Imetelstats nebija teratogēns, un nebija pierādījumu par augļa malformācijām pelēm. Trušiem tika konstatēta palielināta saaugušu krūškurvja kaulu daļa ar devu 28,2 mg/kg, un šāda deva tika uzskatīta par toksisku mātes organismam, ņemot vērā vidējās gestācijas ķermeņa masas samazināšanos. Abās sugās tika konstatēta embrijam letāla ietekme ar devu 28,2 mg/kg, par ko liecina embrija zaudēšana pēc ieligzdošanās agrīnas rezorbcijas pastiprināšanās dēļ, kas izraisīja vitālo augļu skaita un metiena lieluma samazināšanos katram dzīvniekam. Netika novērots nozīmīgs embrija zaudēšanas gadījumu pieaugums pēc ieligzdošanās (balstoties uz AUC) ar devām, kas 1,5 reizes (pelēm) vai 13,0 reizes (trušiem) pārsniedz cilvēkiem ieteicamo klīnisko devu. Nav zināms, cik nozīmīga ir šāda ietekme uz cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija karbonāts (pH līmeņa regulēšanai)
Sālsskābe (pH līmeņa regulēšanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Pagatavotais šķīdums

Sagatavotais šķīdums

Izmantot uzreiz, lai pagatavotu atšķaidīto šķīdumu intravenozai infūzijai.

Atšķaidītais šķīdums

Izlietot 48 stundu laikā, ja glabā ledusskapī 2 °C –8 °C temperatūrā (tas ietver kopējo laiku no sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai).

Izlietot 18 stundu laikā, ja glabā istabas temperatūrā jeb 20 °C –25 °C temperatūrā (tas ietver kopējo laiku no sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai).

Pierādīts, ka zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 48 stundas 2 °C –8 °C temperatūrā vai 18 stundas 20 °C –25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C –8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana un atšķaidīšana netiek veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C –8 °C).
Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Rytelo 47 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir caurspīdīgs 8 ml 1. klases stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni un noplēšamu alumīnija noslēgu, kā arī tumši zaļu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

Rytelo 188 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir caurspīdīgs 10 ml 1. klases stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni un noplēšamu alumīnija noslēgu, kā arī tumši zilu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavošanas, ievadīšanas un lietošanas norādījumi

Rytelo ir balts, pelēkbalts vai viegli iedzeltens liofilizēts pulveris tikai intravenozai infūzijai, un tas pirms lietošanas ir jāsagatavo un jāatšķaida.

Sagatavošana

- Aprēķiniet Rytelo devu (kopā mg) atkarībā no pacienta ķermeņa masas (kg):
ķermeņa masa (X kg) × deva (7,1 mg/kg, ja vien deva nav jāsamazina līdz 5,6 mg/kg vai 4,4 mg/kg)
- Nosakiet vajadzīgo Rytelo flakonu skaitu. Lai iegūtu pilnu devu, var būt nepieciešami vairāki flakoni. Katrs Rytelo flakons satur 47 mg vai 188 mg.
- Izņemiet Rytelo flakonus no ledusskapja. Pirms sagatavošanas atstājiet flakonus 10–15 minūtes (ne ilgāk kā 30 minūtes) sasilt līdz istabas temperatūrai 20 °C –25 °C.
- Sagatavojiet katra Rytelo flakona saturu atkarībā no stipruma un saskaņā ar tālāk sniegtajiem norādījumiem:
 - *Rytelo flakoni, kas satur 47 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai*
Injicējiet 1,8 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tieši liofilizētajā pulverī, lai iegūtu ievadīšanai 1,5 ml tilpumu. Sagatavotā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt 31,4 mg/ml katrā flakonā.
 - *Rytelo flakoni, kas satur 188 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai*
Injicējiet 6,3 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tieši liofilizētajā pulverī, lai iegūtu ievadīšanai 6,0 ml tilpumu. Sagatavotā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt 31,4 mg/ml katrā flakonā.

Katrs flakons satur rezerves tilpumu, lai kompensētu šķidrums zudumu pagatavošanas un sagatavotā šķīduma ievilkšanas laikā, un tas nodrošina iepriekš norādīto galīgo koncentrāciju 31,4 mg/ml.

- Uzmanīgi virpiniet katru flakonu, nepieļaujot putu veidošanos, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis (ne ilgāk kā 15 minūtes). Nekratīt.

- Pirms atšķaidīšanas apskatiet, vai sagatavotajā šķīdumā nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Sagatavotajam šķīdumam katrā flakonā jābūt caurspīdīgam vai nedaudz dūmakainam, būtībā bez redzama piesārņojuma, daļiņām un/vai nosēdumiem. Neizmantojiet, ja ir mainījusies krāsa vai ir redzamas daļiņas.
- Sagatavoto šķīdumu uzreiz izmantojiet Rytelo atšķaidītā šķīduma pagatavošanai infūzijas maisā (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Atšķaidīšana

- Pacientam nepieciešamo sagatavotā šķīduma tilpumu aprēķiniet pēc pacienta ķermeņa masas.

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (7,1 mg/kg, ja vien deva nav jāsamazina līdz 5,6 mg/kg vai 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (sagatavotā šķīduma koncentrācija)}}$$

- 500 ml infūzijas maisā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu pievienojiet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu. Izmetiet flakonā(-os) atlikušo lieko šķīdumu, kas nav nepieciešams vajadzīgās devas panākšanai.
- Uzmanīgi apvēršiet infūzijas maisu otrādi vismaz 5 reizes, lai sagatavotais šķīdums labi sajauktos. Nekratiet infūzijas maisu pirms zāļu ievadīšanas.

Atšķaidītā šķīduma glabāšana

- Izlietot 48 stundu laikā, ja glabā ledusskapī 2 °C –8 °C temperatūrā (tas ietver kopējo laiku no sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai); skatīt 6.3. apakšpunktu.
- Izlietot 18 stundu laikā, ja glabā istabas temperatūrā jeb 20 °C –25 °C temperatūrā (tas ietver kopējo laiku no sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai); skatīt 6.3. apakšpunktu.

Atkritumu likvidēšana

- Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 07. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rytelo 47 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
imetelstatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur nātrija imetelstatu, kas atbilst 47 mg imetelstata. Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 31,4 mg imetelstata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija karbonāts un/vai sālsskābe (pH līmeņa regulēšanai).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1894/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Rytelo 47 mg pulveris koncentrātam
imetelstatum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

47 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rytelo 188 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
imetelstatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur nātrija imetelstatu, kas atbilst 188 mg imetelstata. Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 31,4 mg imetelstata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija karbonāts un/vai sālsskābe (pH līmeņa regulēšanai).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1894/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Rytelo 188 mg pulveris koncentrātam
imetelstatum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

188 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rytelo 47 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Rytelo 188 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *imetelstatum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rytelo un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rytelo lietošanas
3. Kā Jums ievadīs Rytelo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rytelo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rytelo un kādam nolūkam tās lieto

Rytelo ir zāles, kas satur aktīvo vielu imetelstatu. Imetelstats ir zāļu veids, ko sauc par “telomerāzes inhibitoru”.

Rytelo lieto pieaugušajiem ar anēmiju (zemu sarkano asins šūnu skaitu), ko izraisījuši mielodisplastiskie sindromi (MDS), kas ir vēža veids. Šīs zāles lieto anēmijas ārstēšanai pacientiem, kuriem nepieciešama sarkano asins šūnu pārliešana un kuriem nav labas atbildes reakcijas uz terapiju ar eritropoetīnu (hormonu, kas stimulē sarkano asins šūnu veidošanos) vai kuri nevar saņemt šādu terapiju.

MDS gadījumā kaulu smadzenēs neveidojas pietiekami daudz veselu asins šūnu, un asinīs un/vai kaulu smadzenēs ir patoloģiskas šūnas, kuras neattīstās pareizi. Tas var izraisīt anēmiju, un Jūs varat izjust nogurumu vai enerģijas trūkumu.

Rytelo darbojas, bloķējot enzīmu (proteīnu) “telomerāzi”, kurš palīdz vēža šūnām augt un dalīties. Tādējādi tiek apturēta patoloģisko vēža šūnu augšana kaulu smadzenēs, kaulu smadzenēs var veidoties normālas asins šūnas, un attiecīgi Jums var mazināties nogurums.

2. Kas Jums jāzina pirms Rytelo lietošanas

Nelietojiet Rytelo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imetelstatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rytelo **lietošanas** konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jūs esat sieviete un Jums var iestāties grūtniecība — skatīt sadaļas “Grūtniecība un barošana ar krūti” un “Fertilitāte” 2. punktā;
- Jums nesen ir bijušas tādas reakcijas kā negaidīti viegla zilumu veidošanās, negaidīti spēcīga asiņošana, asiņošana no deguna, asinis urīnā vai fēcēs vai citas asiņošanas pazīmes;
- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, drebuļi, slikta pašsajūta vai citas infekcijas pazīmes.

Asiņošanas stāvokļi, zilumu veidošanās vai infekcija var saasināties, ja pēc Rytelo saņemšanas sāk samazināties noteikta veida asins šūnu skaits — skatīt sadaļu “Nopietnas blakusparādības” 4. punktā.

Lai kontrolētu asins šūnu skaitu un novērotu, vai Jums rodas konkrētas blakusparādības, Jūsu ārsts vai medmāsa:

- veiks Jums asins analīzes pirms katras devas;
- veiks papildu asins analīzes katru nedēļu pēc pirmajām divām devām un
- var iedot Jums zāles, kas palīdz uzveikt infekciju vai ražot vairāk asins šūnu, ja Jums ir zems asins šūnu skaits.

Rytelo ievadīšanas laikā vai neilgi pēc tam var rasties blakusparādības, ko dēvē par “**ar infūziju saistītām reakcijām**”. Šīs reakcijas var būt vieglas līdz smagas. Lai palīdzētu izvairīties no šādām reakcijām, vismaz 30 minūtes pirms Rytelo saņemšanas Jums iedos zāles, un vismaz vienu stundu pēc tam Jūs rūpīgi novēros.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas ar infūziju saistītas reakcijas, tostarp šādas: zems vai ļoti augsts asinsspiediens; pēkšņs elpas trūkums; enerģijas trūkums; slikta pašsajūta; galvassāpes; slikta dūša (nelabums); vemšana; caureja; neparasti spēcīga svīšana; niezoša vai apsārtusi āda; pietūkums; drudzis vai sāpes noteiktās ķermeņa daļās (piemēram, sāpes krūtīs, vēderā, locītavās, muguras vai kaulu sāpes) — skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

Bērni vai pusaudži

Rytelo nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai zāļu lietošana šajā vecuma grupā ir droša.

Citas zāles un Rytelo

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ir svarīgi, lai pirms Rytelo terapijas sākšanas Jūs pastāstītu ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.

- **Grūtniecība**

Imetelstatu **nav ieteicams** lietot grūtniecības laikā un sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, bet kuras nelieto kontracepciju.

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas (izsargāšanās) metodi Rytelo terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas saņemšanas. Aprunājieties ar ārstu vai medmāsu par Jums piemērotāko kontracepcijas metodi, lai izsargātos no grūtniecības. **Nekavējoties pastāstiet ārstam**, ja Rytelo terapijas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Ārsts vai medmāsa ar testa palīdzību pārbaudīs, ka neesat stāvoklī, pirms sāksiet ārstēšanu.

- **Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai imetelstats izdalās krūts pienā cilvēkiem. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. **Nebarojiet bērnu ar krūti** Rytelo terapijas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas saņemšanas.

Fertilitāte

Rytelo var samazināt fertilitāti sievietēm. Tas nozīmē, ka Jums kā sievietei var būt grūti palikt stāvoklī šo zāļu terapijas laikā vai pēc tam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rytelo var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar divriteni, lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar divriteni vai neapkalpojiet mehānismus, ja jūtat nogurumu vai vājumu vai Jums ir citi simptomi, kas var ietekmēt Jūsu spēju veikt šīs darbības, līdz brīdim, kad šie simptomi būs izzuduši; skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

Rytelo satur nātriju

Šīs zāles satur 35 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vāramās sāls sastāvdaļa) katrā devā (devā pacientam ar ķermeņa masu 80 kg). Tas ir līdzvērtīgi aptuveni 1,8% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā Jums ievadīs Rytelo

Rytelo Jums ievadīs ārsts vai medmāsa ar pieredzi asins slimību ārstēšanā.

Kā Jums ievadīs Rytelo

- Zāles Jums ievadīs vēnā infūzijas veidā (pa pilienam).
- Rytelo ievadīšana parasti ilgst 2 stundas.
- Šīs zāles ievada ik pēc 4 nedēļām.

Cik daudz Rytelo Jums ievadīs

Ieteicamā deva ir 7,1 mg Rytelo uz vienu kilogramu ķermeņa masas. Jūsu ārsts izlems, vai deva ir Jums piemērota. Atkarībā no Jūsu reakcijas uz zālēm ārsts var:

- apturēt infūziju un atsākt to ar mazāku ātrumu;
- atlikt infūziju un ieplānot to citā dienā;
- samazināt Jūsu devu
- vai pārtraukt ārstēšanu ar Rytelo.

Ārsts nolems, cik ilgi Jūs saņemsiet ārstēšanu ar Rytelo.

Zāles, ko Jums dos pirms ārstēšanas ar Rytelo

Vismaz 30 minūtes pirms katras Rytelo devas ārsts vai medmāsa iedos Jums zāles, kas palīdz mazināt infūzijas izraisītas blakusparādības (ar infūziju saistītas reakcijas); vairāk informācijas skatīt 2. punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Ja nokavējat devu

Ja izlaižat vai nokavējat vizīti, kurā Jums paredzēts saņemt Rytelo devu, ir ļoti svarīgi pēc iespējas ātrāk ierasties uz citu vizīti. Devu grafiks tiks turpināts, kā norādīts, — ik pēc 4 nedēļām.

Ja Jums ievadīja Rytelo vairāk, nekā noteikts

Tā kā infūziju Jums ievadīs apmācīti medicīnas speciālisti veselības aprūpes iestādē, pārdozēšana ir maz ticama. Ja tomēr tā notiek, ārsts vai medmāsa pārbaudīs Jums radušās blakusparādības.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmātai, ja novērojat jebkādas šo nopietno blakusparādību pazīmes. **Jums var būt steidzami nepieciešama medicīniska ārstēšana.**

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Zems trombocītu līmenis asinīs (trombocitopēnija)
 - Var ietvert šādus simptomus: negaidīti viegla zilumu veidošanās vai negaidīti spēcīga asiņošana, zilums vai zemādas asins izplūdums (hematoma), ilgāka asiņošana no grieztām brūcēm, asiņošana no deguna, asinis zarnās, urīnā vai fēcēs vai melnas fēces.
- Zems neitrofilo leikocītu līmenis asinīs (neitropēnija)
 - Var ietvert šādus simptomus: drudzis, klepus, rīkles iekaisums, drebuļi, slikta pašsajūta vai citas infekcijas pazīmes.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ar infūziju saistītas reakcijas (daži notikumi, kas sākas infūzijas laikā vai pēc tās)
 - Tās var būt un var nebūt nopietnas un var ietvert tālāk minēto: zems vai ļoti augsts asinsspiediens; pēkšņs elpas trūkums; enerģijas trūkums; slikta pašsajūta; galvassāpes; slikta dūša jeb nelabums; vemšana; caureja; neparasti spēcīga svīšana; niezoša vai apsārtusi āda; pietūkums; drudzis vai sāpes noteiktās ķermeņa daļās (piemēram, sāpes krūtīs, vēderā, locītavās, muguras vai kaulu sāpes).
- Infekcija asinsritē (sepsē)

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmātai, ja Jums rodas jebkādas šīs blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- pazemināts balto asins šūnu līmenis (leikopēnija) — konstatēts asins analīzēs;
- vājums vai vispārējs spēka vai enerģijas trūkums (astēnija);
- nogurums;
- galvassāpes;
- urīnceļu infekcija;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis — konstatēts asins analīzēs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpes locītavās;
- niezoša āda vai nieze;
- ģībonis;
- neregulāri vai neierasti ātri sirdspuksti (priekškambaru mirdzēšana vai priekškambaru plandīšanās).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rytelo

Rytelo uzglabāšanu nodrošinās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Uzglabāšanas prasības ir šādas:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”.
- Neatvērts flakons: uzglabāt ledusskapī (2 °C –8 °C temperatūrā). Nesasaldēt.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rytelo satur

- Aktīvā viela ir imetelstats. Katrs flakons satur nātrija imetelstatu, kas atbilst 47 mg vai 188 mg imetelstata. Pēc sagatavošanas katrs mililitrs šķīduma satur 31,4 mg/ml imetelstata.
- Citas palīgvielas ir nātrija karbonāts un/vai sālsskābe (pH līmeņa regulēšanai) — skatīt 2. punktu “Rytelo satur nātriju”.

Rytelo ārējais izskats un iepakojums

Rytelo ir balts, pelēkbalts vai viegli iedzeltens pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam). Rytelo tiek nodrošinātas vienas devas flakonā, kas satur 47 mg vai 188 mg imetelstata.

Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas iespiests flakona marķējumā un uz kastītes pēc “EXP”.

Sagatavošanas, ievadīšanas un lietošanas norādījumi

Vienai devai izmantoto flakonu skaits ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas.

Rytelo ir balts, pelēkbalts vai viegli iedzeltens liofilizēts pulveris tikai intravenozai infūzijai, un tas pirms lietošanas ir jāsagatavo un jāatšķaida.

Premedikācija potenciālu ar infūziju saistītu reakciju novēršanai

Premedikācija jāveic pirms visām Rytelo devām, lai novērstu vai samazinātu iespējamās ar infūziju saistītas reakcijas. Vismaz 30 minūtes pirms Rytelo devas ievadīšanas pacientiem jānodrošina premedikācija ar difenhidramīnu (25–50 mg) un hidrokortizonu (100–200 mg) vai līdzvērtīgām zālēm.

Vismaz vienu stundu pēc infūzijas beigām jānovēro, vai pacientiem nerodas nevēlamas blakusparādības. Informāciju par simptomu pārvaldību skatiet zāļu apraksta 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Sagatavošana

- Aprēķiniet Rytelo devu (kopā mg) atkarībā no pacienta ķermeņa masas (kg):
ķermeņa masa (X kg) × deva (7,1 mg/kg, ja vien deva nav jāsamazina līdz 5,6 mg/kg vai 4,4 mg/kg).
- Nosakiet vajadzīgo Rytelo flakonu skaitu. Lai iegūtu pilnu devu, var būt nepieciešami vairāki flakoni. Katrs Rytelo flakons satur 47 mg vai 188 mg.
- Izņemiet Rytelo flakonus no ledusskapja. Pirms sagatavošanas atstājiet flakonus 10–15 minūtes (ne ilgāk kā 30 minūtes) sasilt līdz istabas temperatūrai 20 °C –25 °C.
- Sagatavojiet katra Rytelo flakona saturu atkarībā no stipruma un saskaņā ar tālāk sniegtajiem norādījumiem.
 - *Rytelo flakoni, kas satur 47 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai*
Injicējiet 1,8 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tieši liofilizētajā pulverī, lai iegūtu ievadīšanai 1,5 ml tilpumu. Sagatavotā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt 31,4 mg/ml katrā flakonā.
 - *Rytelo flakoni, kas satur 188 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai*
Injicējiet 6,3 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tieši liofilizētajā pulverī, lai iegūtu ievadīšanai 6,0 ml tilpumu. Sagatavotā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt 31,4 mg/ml katrā flakonā.

Katrs flakons satur rezerves tilpumu, lai kompensētu šķīduma zudumu pagatavošanas un sagatavotā šķīduma ievilkšanas laikā, un tas nodrošina iepriekš norādīto galīgo koncentrāciju 31,4 mg/ml.

- Uzmanīgi virpiniet katru flakonu, nepieļaujot putu veidošanos, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis (ne ilgāk kā 15 minūtes). Nekratīt.
- Pirms atšķaidīšanas apskatiet, vai sagatavotajā šķīdumā nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Sagatavotajam šķīdumam katrā flakonā jābūt caurspīdīgam vai nedaudz dūmakainam, būtībā bez redzama piesārņojuma, daļiņām un/vai nosēdumiem. Neizmantojiet, ja ir mainījusies krāsa vai ir redzamas daļiņas.
- Sagatavoto šķīdumu uzreiz izmantojiet Rytelo atšķaidītā šķīduma pagatavošanai infūzijas maisā.

Atšķaidīšana

- Pacientam nepieciešamo sagatavotā šķidruma tilpumu aprēķiniet pēc pacienta ķermeņa masas.

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (7,1 mg/kg, ja vien deva nav jāsamazina līdz 5,6 mg/kg vai 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (sagatavotā šķidruma koncentrācija)}}$$

- 500 ml infūzijas maisā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu pievienojiet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu. Izmetiet flakonā(-os) atlikušo lieko šķidrumu, kas nav nepieciešams vajadzīgās devas panākšanai.
- Uzmanīgi apvēršiet infūzijas maisu otrādi vismaz 5 reizes, lai sagatavotais šķīdums labi sajauktos. Nekratiet infūzijas maisu pirms zāļu ievadišanas.

Atšķaidītā šķīduma glabāšana

- Izlietot 48 stundu laikā, ja glabā ledusskapī 2 °C –8 °C temperatūrā (tas ietver kopējo laiku no sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai).
- Izlietot 18 stundu laikā, ja glabā istabas temperatūrā jeb 20 °C –25 °C temperatūrā (tas ietver kopējo laiku no sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai).
- Ķīmiskā un fiziskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 48 stundu laikā 2 °C –8 °C temperatūrā vai 18 stundu laikā 20 °C –25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti šis laiks nepārsniedz 24 stundas 2 °C –8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana un atšķaidīšana netiek veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Lietošanas veids

- Lietojiet atšķaidīto šķīdumu intravenozas infūzijas veidā 2 stundu laikā (t.i., 250 ml/h). Nedrīkst lietot kā intravenozu ievadi vai bolus injekciju.
- Samazinātu infūzijas ātrumu, kas var būt nepieciešams ar infūziju saistītu reakciju dēļ, skatiet tālāk; skatīt arī zāļu apraksta 4.2. apakšpunkta 3. tabulu.

Lietošanas ātruma izmaiņas ar infūziju saistītu reakciju dēļ

Nevēlamā reakcija	Smaguma pakāpe ^a	Notikuma laiks	Ārstēšanas izmaiņas
Ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt zāļu apraksta 4.4. un 4.8 apakšpunktu.)	2. vai 3. pakāpe	Pirmais un otrais	- Pārtrauciet infūziju, līdz nevēlamās reakcijas izzūd vai to intensitāte mazinās līdz 1. pakāpei^a - Atsāciet infūziju ar 50% no infūzijas ātruma, kas lietots pirms nevēlamajām reakcijām (t.i., 125 ml/h)

1. pakāpe: viegla; 2. pakāpe: mērena; 3. pakāpe: smaga

Atkritumu likvidēšana

- Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.