

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rytelo 47 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Rytelo 188 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rytelo 47 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ imetelstatu zodpovedajúcu 47 mg imetelstatu.
Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml roztoku 31,4 mg imetelstatu.

Rytelo 188 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ imetelstatu zodpovedajúcu 188 mg imetelstatu.
Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml roztoku 31,4 mg imetelstatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3 LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až šedobiely alebo mierne žltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rytelo je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s anémiou závislou na transfúzii z dôvodu myelodysplastických syndrómov (MDS) s veľmi nízkym, nízkym alebo stredným rizikom bez izolovanej cytogenetickej abnormality delécie 5q (nondel 5q), ktorí mali neuspokojivú odpoveď na liečbu na báze erytropoetínu alebo nie sú vhodní na takúto liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rytelo majú podávať a liečbu sledovať lekári a zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s hematologickými ochoreniami a ich liečbou.

Pred podaním dávky sa odporúča vypracovať úplný krvný obraz a pečenné testy. Okrem toho sa po podaní prvých dvoch dávok odporúča raz za týždeň vypracovať krvný obraz (pozri časť 4.4).

U žien vo fertilnom veku sa pred podaním prvej dávky Rytela sa má urobiť tehotenský test (pozri časť 4.6).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Rytelo je 7,1 mg/kg telesnej hmotnosti podaných ako intravenózna infúzia raz za 4 týždne. U pacientov, u ktorých nedôjde k zníženiu záťaže transfúzie erytrocytov po

24 týždňoch liečby (6 dávok) alebo v prípade neprijateľnej toxicity, ktorá sa môže vyskytnúť kedykoľvek, sa musí liečba Rytelom ukončiť.

Premedikácia pre potenciálne reakcie súvisiace s infúziou

Pacienti majú byť premedikovaní difenhydramínom (25 až 50 mg) a hydrokortizónom (100 až 200 mg) alebo zodpovedajúcimi dávkami najmenej 30 minút pred podaním Rytela. Premedikácia sa má podať pred každou dávkou Rytela na zabránenie potenciálnych reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.4).

Úpravy dávky

Odporúčané zníženia dávky pre všetky nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa sú uvedené v tabuľke 1.

Manažment nežiaducich reakcií 3. a 4. stupňa si môže vyžadovať odloženie podania dávky, zníženie dávky alebo prerušenie liečby a opatrenia sú uvedené v tabuľke 2, tabuľke 3 a tabuľke 4. Ak pacient netoleruje najnižšiu úroveň dávky 4,4 mg/kg, liečba Rytelom sa má natrvalo ukončiť.

Tabuľka 1: Odporúčané zníženie dávky pre všetky nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa

Zníženie dávky	Súčasná dávka	Znížená dávka
Prvé zníženie dávky	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Druhé zníženie dávky	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hematologické nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa

Ak je absolútny počet neutrofilov menej ako $1,0 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov je menej ako $50 \times 10^9/l$, odložte podanie Rytela. Upravte dávku ako je opísané v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Úprava dávky pre hematologické nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa

Nežiaduca reakcia	Stupeň závažnosti ^{a, b}	Výskyt	Úprava liečby
Trombocytopénia (pozri časti 4.4 a 4.8)	3. stupeň	prvý	• odložte liečbu, až kým nie je počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ • znovu začnite liečbu s dávkou na rovnakej úrovni
		druhý a tretí	• odložte liečbu, až kým nie je počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ • znovu začnite liečbu s dávkou nižšou o jednu úroveň
	4. stupeň	prvý a druhý	• odložte liečbu, až kým nie je počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ • znovu začnite liečbu s dávkou nižšou o jednu úroveň
Neutropénia (pozri časti 4.4 a 4.8)	3. stupeň	prvý	• odložte liečbu, až kým nie je počet neutrofilov $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • znovu začnite liečbu s dávkou na rovnakej úrovni
		druhý a tretí	• odložte liečbu, až kým nie je počet neutrofilov $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • znovu začnite liečbu s dávkou nižšou o jednu úroveň
	4. stupeň	prvý a druhý	• odložte liečbu, až kým nie je počet neutrofilov $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • znovu začnite liečbu s dávkou nižšou o jednu úroveň

^a Závažnosť na základe kritérií všeobecnej terminológie pre nežiaduce príhody (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Národného Inštitútu pre rakovinu (*National Cancer Institute*), verzia 4.03.

^b 3. stupeň: závažné; 4. stupeň: ohrozujúce život

Nehematologické nežiaduce reakcie

Úpravy podávania dávky pre reakcie súvisiace s infúziou sú opísané v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Úpravy podávania dávky pre reakcie súvisiace s infúziou

Nežiaduca reakcia	Stupeň závažnosti ^{a, b}	Výskyt	Úprava liečby
Reakcie súvisiace s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8)	2. alebo 3. stupeň	prvý a druhý	- prerušte infúziu až do vyriešenia alebo zníženia intenzity nežiaducich reakcií na 1. stupeň^b - znovu začnite infúziu s 50 % rýchlosťou podávania pred výskytom nežiaducich reakcií (t. j. 125 ml/h)
		tretí	- pri 2. stupni infúziu zastavte. Môže sa znovu začať pri podaní ďalšej dávky - pri 3. stupni liečbu ukončite
	4. stupeň	prvý	- zastavte infúziu - podajte vhodné podporné opatrenia a liečbu ukončite

^aZávažnosť na základe CTCAE NCI, verzia 4.03.

^b 1. stupeň 1: mierne, 2. stupeň: stredne závažné, 3. stupeň: závažné, 4. stupeň: ohrozujúce život

Úpravy dávky pre iné liekové nežiaduce reakcie vrátane zvýšených hodnôt pečeňových testov sú opísané v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Úpravy dávky pre nehematologické nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia	Stupeň závažnosti ^{a, b}	Výskyt	Úprava liečby
Iné liekové nežiaduce reakcie vrátane zvýšených hodnôt pečeňových testov (pozri časť 4.8)	3. alebo 4. stupeň	prvý a druhý	- odložte liečbu, až kým nežiaduce reakcie nebudú na 1. stupni^b alebo na východiskovom stupni - znovu začnite liečbu s dávkou nižšou o jednu úroveň

^aZávažnosť na základe CTCAE NCI, verzia 4.03.

^b 1. stupeň 1: mierne, 3. stupeň: závažné, 4. stupeň: ohrozujúce život

Vynechané dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka, pacientovi sa má podať Rytelo čo najskôr, ako to je možné, a podávanie má pokračovať podľa predpisu so 4 týždňami medzi dávkami.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie sú potrebné úpravy dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCL] 30 až < 90 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL 15 až < 30 ml/min) alebo ochorením obličiek v konečnom štádiu nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov, aby bolo možné uviesť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne abnormálnymi výsledkami pečeňových testov (celkový bilirubín $\leq$ horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal* [ULN]) a aspartátaminotransferáza [AST] $>$ ULN alebo celkový bilirubín $> 1 \times$ až $1,5 \times$ ULN (1. stupeň) a akákoľvek hodnota AST) alebo (celkový bilirubín $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN (2. stupeň) a akákoľvek hodnota AST). U pacientov so závažne abnormálnymi výsledkami pečeňových testov (celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN (3. stupeň) a akákoľvek hodnota AST) nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov, aby bolo možné uviesť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rytela u detí a dospievajúcich vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie Rytela sa netýka pediatrických pacientov vo veku menej ako 28 dní.

Spôsob podávania

Rytelo je určený na intravenózne použitie.

Rytelo sa dodáva len na jedno použitie.

Rytelo sa musí pred podaním ako intravenózna infúzia rekonštituovať a zriediť použitím aseptickej techniky pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka.

Intravenózna infúzia sa podáva počas 2 hodín (t. j. 250 ml/h). Pre znížené rýchlosti infúzie potrebné pri reakciách súvisiacich s infúziou pozri tabuľku 3 v časti 4.2. Nesmie sa podávať ako rýchla intravenózna injekcia („push“) ani ako bolus.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Trombocytopénia

Počas liečby Rytelom sa hlásila trombocytopénia, vrátane novej alebo zhoršujúcej sa trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8). Úplný krvný obraz sa má sledovať pred každou dávkou Rytela, týždenne po podaní prvých dvoch dávok a pri každom výskyte trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa alebo podľa klinickej indikácie. Pacientov s trombocytopéniou 3. alebo 4. stupňa treba ako preventívne opatrenie sledovať ohľadne príhod krvácania. Potreba transfúzie trombocytov sa má vyhodnotiť podľa klinickej vhodnosti. Pacientov treba poučiť o tom, aby ihneď hlásili akékoľvek prejavy alebo príznaky tvorby podliatín alebo krvácania. Ďalšiu dávku treba podľa odporúčania odložiť a liečbu znovu začať rovnakou alebo zníženou dávkou (pozri časť 4.2).

Neutropénia

Počas liečby Rytelom sa hlásila neutropénia, vrátane novej alebo zhoršujúcej sa neutropénie 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8) a môže sa vyskytnúť febrilná neutropénia. Úplný krvný obraz sa má sledovať pred každou dávkou Rytela, týždenne po podaní prvých dvoch dávok a pri každom výskyte neutropénie 3. alebo 4. stupňa. Pacientov s neutropéniou 3. alebo 4. stupňa treba ako preventívne opatrenie sledovať ohľadne infekcií vrátane sepsy. Podľa klinickej indikácie sa majú podať faktory stimulujúce kolónie granulocytov a protiinfekčné liečby. Pacientov treba poučiť o tom, aby ihneď

hlásili akékoľvek prejavy alebo príznaky neutropénie ako je horúčka alebo infekcia. Ďalšiu dávku treba podľa odporúčania odložiť a liečbu znovu začať rovnakou alebo zníženou dávkou (pozri časť 4.2).

Reakcie súvisiace s infúziou

Počas liečby Rytelom sa hlásili reakcie súvisiace s infúziou, ktoré boli vo všeobecnosti miernej alebo strednej závažnosti (pozri časť 4.8). Najčastejšie príznaky boli bolesť hlavy a bolesť chrbta. Ďalšie významné nežiaduce reakcie boli hypotenzia, hypertenzia, hypertenzná kríza a nekardiálna bolesť v hrudníku 3. stupňa. U pacientov sa zvyčajne vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou počas alebo krátko po ukončení infúzie.

Pacienti majú dostávať premedikáciu najmenej 30 minút pred podaním Rytela na zníženie rizika výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.2). Pacientov treba sledovať na nežiaduce reakcie najmenej hodinu po ukončení infúzie.

Príznaky reakcií súvisiacich s infúziou sa majú manažovať podpornými opatreniami a podľa odporúčaní sa má na základe závažnosti a frekvencie výskytu zvážiť prerušenie infúzie, zníženie rýchlosti infúzie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Embryofetálna toxicita

Na základe nálezov u zvierat môže Rytelo pri podávaní tehotným ženám spôsobiť embryofetálne poškodenie. Podávanie imetelstatu gravidným myšiam a králikom počas obdobia organogenézy viedlo k embryofetálnej mortalite pri materských expozíciách $\geq 3,4$ -násobne (AUC) vyšších ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke (pozri časť 5.3).

Tehotné ženy musia byť poučené o potenciálnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Rytelom a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

Tento liek obsahuje 35 mg sodíka (dávka u pacienta s telesnou hmotnosťou 80 kg) na dávku, čo zodpovedá približne 1,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Dodatočne sa podá sodík prostredníctvom roztoku obsahujúceho sodík používaného na prípravu na podanie lieku (pozri časť 6.6). To sa má zvážiť v súvislosti s celkovým príjmom sodíka u pacienta zo všetkých zdrojov za deň.

4.5 Liekové a iné interakcie

U ľudí sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie (pozri časť 5.2).

In vitro je imetelstat inhibítor BCRP, OAT1, OATP1B1 a OATP1B3 pri koncentráciách podobných koncentráciám dosahovaným v deň podania imetelstatu. Riziko interakcie spôsobujúcej zvýšené plazmatické koncentrácie súbežne podávaného substrátu sa znižuje s rýchlo sa znižujúcimi plazmatickými koncentraciami imetelstatu a pravdepodobne nie je relevantné v nasledujúce dni počas intervalu medzi dávkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Pred začatím liečby Rytelom sa má u žien vo fertilnom veku overiť stav tehotnosti (pozri časť 4.2).

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené o tom, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Rytelom a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití imetelstatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali, že imetelstat môže spôsobiť stratu embrya alebo plodu (pozri časť 5.3). Imetelstat sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa imetelstat vylučuje do ľudského mlieka.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa prítomnosti imetelstatu v ľudskom mlieku, účinkov na dojčené dieťa ani účinkov na tvorbu mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa sa nedá vylúčiť. Kvôli potenciálu nežiaducich reakcií u dojčených detí musia byť ženy poučené o tom, aby počas liečby Rytelom a 1 týždeň po poslednej dávke nedojčili.

Fertilita

Na základe nálezov u zvierat môže mať imetelstat škodlivý vplyv na fertilitu u žien vo fertilnom veku (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku imetelstatu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rytelo môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vplyvom potenciálnych účinkov asténie a reakcií súvisiacich s infúziou ako je malátnosť, bolesť v hrudníku a hypertenzná kríza, môže byť po podaní liečby schopnosť reagovať pri vykonávaní týchto úloh znížená (pozri časť 4.8).

Pacientov je treba poučiť, aby boli opatrní, až kým všetky príznaky negatívne ovplyvňujúce schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje nevymiznú.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa s Rytelom boli trombocytopénia (94 %), leukopénia (93 %), neutropénia (92 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) (48 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) (42 %), zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy (ALP) (41 %), asténia (26 %) a bolesť hlavy (16 %).

Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie (≥ 3 . stupeň) boli neutropénia (69 %) a trombocytopénia (63 %).

Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli sepsa (1,7 %), infekcia močových ciest (1,7 %), atriálna fibrilácia (1,1 %), krvácanie ezofageálnych varixov (1,1 %), synkopa (1,1 %) a trombocytopénia (1,1 %).

Frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bola 13 %. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby boli trombocytopénia (6,3 %) a neutropénia (6,3 %).

Frekvencia zníženia alebo odloženia podania dávky z dôvodu nežiaducich reakcií bola 65 %. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k úprave dávky alebo prerušeniu liečby boli neutropénia (51 %) a trombocytopénia (45 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií sa zakladajú na združených údajoch z klinických skúšaní u 175 pacientov s MDS s nízkym až stredným-1 rizikom s anémiou závislou na transfúzii, ktorí mali buď relaps ochorenia alebo boli refraktérni voči liečbe ESA alebo nevhodní na takúto liečbu a boli liečení imetelstatom v odporúčaných dávkach. Pacienti boli liečení Rytelom počas mediánu 7,8 mesiaca.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie v rámci každej triedy orgánových systémov, s najčastejšími nežiaducimi reakciami uvedenými najprv. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov s MDS s nízkym až stredným-1 rizikom liečených Rytelom v štúdiu fázy 2 a 3 MDS3001

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia (všetky stupne)	Všetky stupne (N = 175)	≥ 3. stupne (N = 175)
Infekcie a nákazy	infekcia močových ciest ^a	veľmi časté	12 %	2,3 %
	sepsa ^b	časté	4,0 %	4,0 %
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia ^c	veľmi časté	94 %	63 %
	neutropénia ^c	veľmi časté	92 %	69 %
	leukopénia ^c	veľmi časté	93 %	56 %
Poruchy imunitného systému	reakcie súvisiace s infúziou ^d	časté	8,6 %	3,4 %
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté	16 %	1,7 %
	synkopa ^e	časté	4,6 %	1,7 %
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	atriálna fibrilácia ^f	časté	3,4 %	1,1 %
Poruchy ciev	hematóm	časté	5,7 %	0,6 %
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	časté	5,1 %	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastrointestinálne krvácanie ^g	časté	6,3 %	1,7 %
Poruchy pečene a žľazových ciest	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^c	veľmi časté	48 %	2,3 %
	zvýšená hladina alanínaminotransferázy ^c	veľmi časté	42 %	4,0 %
	zvýšená hladina alkalického fosfatázy ^c	veľmi časté	41 %	0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	časté	5,1 %	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	časté	6,9 %	0
Poruchy obličiek a močových ciest	hematúria	časté	4,6 %	1,1 %
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia ^h	veľmi časté	26 %	0,6 %

^a Infekcia močových ciest zahŕňa infekciu močových ciest, infekciu močových ciest spôsobenú baktériami escherichia a cystitídu.

^b Sepsa zahŕňa sepsu, sepsu spôsobenú enterokokmi, sepsu spôsobenú baktériami escherichia, neutropenickú sepsu a urosepsu.

^c Trombocytopénia (znížený počet trombocytov), neutropénia (znížený počet neutrofilov), leukopénia (znížený počet leukocytov), zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALP a zvýšená hladina ALT sa zakladajú na laboratórnych hodnotách.

^d Reakcie súvisiace s infúziou zahŕňajú bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, artralgii, asténiu, bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť v hrudníku, hnačku, diskomfort, dýchavičnosť, erytém, sčervenanie, bolesť hlavy, hyperhidrózu, hypertenziu, hypertenznú krízu, hypotenziu, chorobu, malátnosť, nevoľnosť, nekardiálnu bolesť v hrudníku, periférny edém, palmárny erytém, pruritus, pyrexia, bolesť chrbtice, žihľavku a vracanie. Zahrnuté sú len príhody považované za reakcie súvisiace s infúziou.

^e Synkopa zahŕňa stratu vedomia, presynkopu a synkopu.

^f Atriálna fibrilácia zahŕňa atriálnu fibriláciu a atriálny flutter.

^g Gastrointestinálne krvácanie zahŕňa análne krvácanie, krvácanie do žalúdka, gastrointestinálne krvácanie, hematochéziu, krvácanie hemoroidov, krvácanie do čriev, rektálne krvácanie a krvácanie ezofageálnych varixov.

^h Asténia zahŕňa asténiu a únavu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Trombocytopénia

Trombocytopénia sa vyskytla u 94,3 % pacientov dostávajúcich imetelstat. Frekvencia výskytu príhod trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa bola 62,9 %. Medián času do prvého nástupu príhod ≥ 3 . stupňa bol 5 (rozsah: 1,7; 89,7) týždňov. Medián trvania trombocytopénie ≥ 3 . stupňa bol 1,4 (rozsah: 0,1; 15,0) týždňa (pozri časti 4.2 a 4.4). Trombocytopénia (nežiaduce príhody akéhokoľvek stupňa počas liečby) viedla k zníženiu dávky u 24,6 % pacientov alebo k odloženiu liečebného cyklu u 44,6 % pacientov. Liečba sa natrvalo ukončila u 6,3 % pacientov.

Neutropénia

Neutropénia sa vyskytla u 92,0 % pacientov dostávajúcich imetelstat. Frekvencia výskytu príhod neutropénie 3. alebo 4. stupňa bola 69,1 %. Medián času do prvého nástupu príhod ≥ 3 . stupňa bol 4,3 (rozsah: 1,0; 118,6) týždňa. Medián trvania neutropénie ≥ 3 . stupňa bol 2,0 (rozsah: 0,0; 16,7) týždňov (pozri časti 4.2 a 4.4). Neutropénia (nežiaduce príhody akéhokoľvek stupňa počas liečby) viedla k zníženiu dávky u 36,6 % pacientov alebo k odloženiu liečebného cyklu u 50,3 % pacientov. Liečba sa natrvalo ukončila u 6,3 % pacientov.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace infúziou sa vyskytli u 8,6 % pacientov dostávajúcich imetelstat. Frekvencia výskytu reakcií súvisiacich s infúziou 3. alebo 4. stupňa bola 3,4 %. Reakcie súvisiace s infúziou boli vo všeobecnosti miernej alebo strednej závažnosti. Najčastejšie reakcie súvisiace s infúziou boli bolesť hlavy (3,4 %) a bolesť chrbta (2,3 %). Ďalšie významné nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou boli príhody hypotenzie (0,6 %), hypertenzie (0,6 %), hypertenznej krízy (0,6 %) a nekardiálnej bolesti v hrudníku (0,6 %) 3. stupňa. Reakcie súvisiace s infúziou sa zvyčajne vyskytli počas alebo krátko po ukončení podávania infúzie (pozri časti 4.2 a 4.4.). Reakcie súvisiace s infúziou viedli k zníženiu dávky alebo odloženiu liečebného cyklu u 0,6 % pacientov alebo k dočasnému prerušeniu alebo ukončeniu infúzie u 5,7 %. Liečba sa natrvalo ukončila u 0,6 % pacientov.

Poruchy pečene a žľových ciest

U 48,0 % pacientov dostávajúcich imetelstat sa vyskytla zvýšená hladina AST, u 41,7 % pacientov zvýšená hladina ALT a u 41,1 % zvýšená hladina ALP. Frekvencia výskytu príhod 3. alebo 4. stupňa bola 2,3 %, 4,0 % a 0 %, v uvedenom poradí. Medián času do prvého nástupu príhod ≥ 3 . stupňa bol 30,4 (rozsah: 25,9; 63,1) týždňa pre zvýšenú hladinu AST a 32,0 (rozsah: 1,0; 84,1) týždňov pre zvýšenú hladinu ALT. Medián trvania príhod ≥ 3 . stupňa bol 1,2 (rozsah: 0,4; 2,4) týždňa pre zvýšenú hladinu AST a 1,5 (rozsah: 0,7; 4,0) týždňa pre zvýšenú hladinu ALT. Príhody (nežiaduce príhody akéhokoľvek stupňa počas liečby) viedli k odloženiu liečebného cyklu u 1,7 % pacientov pre zvýšenú hladinu AST a 0,6 % pacientov pre zvýšenú hladinu ALT. Žiadna príhoda nevedla k ukončeniu liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania alebo nesprávneho podania (ako napríklad rýchlou intravenóznou injekciou („push“) alebo ako bolus) treba u pacientov sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a podať vhodnú symptomatickú liečbu a štandardnú podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, Iné cytostatiká, ATC kód: L01XX80

Mechanizmus účinku

Imetelstat je oligonukleotidový inhibítor telomerázy, ktorý sa viaže na región šablóny RNA komponentu ľudskej telomerázy (hTR), čo zabraňuje väzbe telomerázy.

Pre aktivitu telomerázy a exprimáciu RNA reverznej transkriptázy ľudskej telomerázy (*human Telomerase Reverse Transcriptase*, hTERT) je známe, že sú významne zvýšené pri MDS a v malígnych kmeňových a bunkách progenitorov. Liečba imetelstatom vedie k zníženiu dĺžky telomerázy, inhibícii proliferácie malígnych kmeňových a materských buniek a indukcii apoptickej bunkovej smrti vedúcich k zníženiu počtu malígnych klonov.

Farmakodynamické účinky

Imunogenita

Počas liečby imetelstatom v odporúčanej dávke boli u 17 % pacientov zaznamenané protilátky proti lieku (*Anti-Drug Antibodies*, ADA). Nepozoroval sa žiadny vplyv ADA na farmakokinetické vlastnosti, účinnosť ani bezpečnosť, údaje sú však ešte vždy obmedzené.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť imetelstatu sa hodnotila v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom skúšaní IMerge (MDS3001) fázy 3 u 178 zaradených pacientov s nízkym alebo stredným-1 rizikom MDS podľa medzinárodného prognostického systému skórovania (*International Prognostic Scoring System*, IPSS), ktorí boli závislí od transfúzie (potrebovali ≥ 4 jednotky erytrocytov počas 8-týždňového obdobia v priebehu 16 týždňov pred randomizáciou). Diagnóza MDS na zaradenie sa zakladala na klasifikácii WHO z roku 2008. Vhodní pacienti museli mať zlyhanie alebo stratu odpovede na látky stimulujúce erythropoézu (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*, ESA) alebo byť nevhodní na liečbu týmito látkami, a museli mať absolútny počet neutrofilov $1,5 \times 10^9/l$ alebo viac a trombocytov $75 \times 10^9/l$ alebo viac. Pacienti neboli spôsobilí, ak mali cytogenetickú abnormalitu delécie 5q (del5q) alebo dostávali predchádzajúcu liečbu lenalidomidom alebo hypometylačnými látkami.

Účastníci boli randomizovaní v pomere 2:1 na intravenóznú infúziu imetelstatu ($n = 118$), 7,1 mg/kg alebo placebo ($n = 60$), ktoré boli podávané počas 2 hodín raz za 4 týždne až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo vyradenia zo štúdie. Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúcej záťaže transfúzie erytrocytov a rizikovej skupiny IPSS. Pacienti boli predliečení antihistamínom a kortikosteroidmi na zníženie reakcií súvisiacich s infúziou. Odloženie podania alebo zníženie dávky kvôli toxicitám 3. a 4. stupňa pozorovaným v čase ďalšej plánovanej dávky boli hodnotené podľa špecifikovaných úprav dávky (pozri časť 4.2). Všetci pacienti dostávali podpornú liečbu, ktorá zahŕňala transfúzie erytrocytov.

Zo zaradených 178 pacientov bolo 62 % mužov a 80 % belochov. Medián veku bol 72 rokov (rozsah: 39 až 87 rokov) s 20 % (36/178) pacientov vo veku < 65 , 47 % (84/178) vo veku ≥ 65 až < 75 a 33 % (58/178) vo veku ≥ 75 rokov. Spolu 118 pacientov dostávalo imetelstat počas mediánu 7,8 mesiaca (rozsah: 0,03 až 32,5 mesiaca) a 59 pacientov dostávalo placebo počas mediánu 6,5 mesiaca (rozsah: 0,03 až 26,7 mesiaca). Medián času sledovania bol 19,5 mesiaca (rozsah: 1,4 až 36,2) v skupine s imetelstatom a 17,5 mesiaca (rozsah: 0,7 až 34,3) v skupine s placebom. Kľúčové východiskové charakteristiky populácie na hodnotenie účinnosti sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Východiskové charakteristiky ochorenia pacientov s MDS v štúdií fázy 3 MDS3001

Charakteristiky ochorenia	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Čas od pôvodnej diagnózy		
Medián rokov	3,5	2,8
Skóre ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: Asymptomatickí	42 (35,6)	21 (35)
1: Symptomatickí, plne ambulantní	70 (59,3)	39 (65)
2: Symptomatickí, na lôžku menej ako 50 % dňa	6 (5,1)	0
Klasifikácia rizika podľa IPSS, n (%)		
Nízke	80 (67,8)	39 (65)
Stredné-1	38 (32,2)	21 (35)
Predchádzajúca záťaž infúzie erytrocytov^a, n (%)		
4 až 6 jednotiek	62 (52,5)	33 (55)
> 6 jednotiek	56 (47,5)	27 (45)
Klasifikácia WHO (2008), n (%)		
RS+ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Chýba	1 (0,8)	0
Východisková hodnota sérového erytropoetínu (EPO), n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Chýba	5 (4,2)	2 (3,3)
Predchádzajúce použitie ESA, n (%)		
Áno	108 (91,5)	52 (86,7)
Nie	10 (8,5)	8 (13,3)

Skratky: ECOG = Východná kooperatívna onkologická skupina (*Eastern Cooperative Oncology Group*), ESA = látka stimulujúca erytropoézu, IPSS = Medzinárodný prognostický systém skórovania, MDS = myelodysplastické syndrómy, RS+ = pozitívny na prstencové sideroblasty (*Ring Sideroblast*), RS- = negatívny na prstencové sideroblasty, WHO = Svetová zdravotnícka organizácia (*World Health Organization*)

^a Predchádzajúca záťaž transfúzie erytrocytov je definovaná ako maximálny počet jednotiek erytrocytov podaných transfúziou počas 8-týždňového obdobia v priebehu 16 týždňov pred randomizáciou.

^b RS+ zahŕňa: refraktérnu anémiu s prstencovými sideroblastmi (RARS)/refraktérnu cytopéniu s viacliniovou dyspláziou a ≥ 15 % prstencových sideroblastov (RCMD-RS).

^c RS- zahŕňa: ostatné.

Účinnosť bola stanovená na základe podielu pacientov, ktorí dosiahli 8-týždňovú a 24-týždňovú nezávislosť od transfúzie erytrocytov (*Red Blood Cell Transfusion Independence*, RBC-TI). RBC-TI je prezentovaná ako absencia transfúzie(-i) erytrocytov počas akéhokoľvek súvislého 8-týždňového (56-dňového) obdobia a počas akéhokoľvek súvislého 24-týždňového (168-dňového) obdobia nezávisle od ukončenia liečby alebo použitia nadväzujúcej protinádorovej liečby (stratégia pravidiel liečby). Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti štúdie fázy 3 MDS3001

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Miera ≥ 8-týždňovej RBC-TI počas prvých 24 týždňov ^a		
≥ 8 týždňov RBC-TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95 % IS pre mieru odpovede (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% rozdiel (95 % IS) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
Hodnota <i>p</i> ^d	0,002	
Miera ≥ 24-týždňovej RBC-TI počas prvých 48 týždňov ^a		
≥ 24 týždňov RBC-TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95 % IS pre mieru odpovede (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% rozdiel (95 % IS) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
Hodnota <i>p</i> ^d	< 0,001	

IS = Interval spoľahlivosti, RBC = erytrocyt, TI = nezávislosť od transfúzie.

^a TI nezávisle od ukončenia liečby alebo použitia nadväzujúcej protinádorovej liečby (stratégia pravidiel liečby).

^b 95 % IS pre mieru odpovede založený na presnom Clopperovom-Pearsonovom intervale spoľahlivosti.

^c 95 % IS pre rozdiel založený na Wilsonovej metóde skórovania.

^d Hodnota p je založená na Cochran Mantelovom-Haenszelovom teste stratifikovanom podľa predchádzajúcej záťaže transfúzie erytrocytov (≤ 6 oproti > 6 jednotkám erytrocytov) a rizikovej skupiny podľa IPSS (nízka oproti strednej-1).

Medián trvania ≥ 8 -týždňovej RBC-TI bol 51,6 týždňov a medián zvýšenia hemoglobínu (Hb) počas najdlhšieho obdobia RBC-TI bol 3,55 g/dl u pacientov odpovedajúcich na imetelstat.

Účinok liečby imetelstatu na RBC-TI ≥ 8 týždňov bol konzistentný v rámci všetkých klinicky relevantných charakteristík ochorenia vrátane pacientov bez prstencových sideroblastov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rytelom pri liečbe myelodysplastických syndrémov, vrátane juvenilnej myelomonocytickej leukémie, v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Imetelstat sa podáva ako intravenózna infúzia. Nevykonal sa žiadne štúdie s inými cestami podania.

U osôb s MDS dostávajúcich intravenóznou infúziou 7,1 mg/kg imetelstatu počas 2 hodín bol geometrický priemer (koeficient variácie [CV] %) maximálnej koncentrácie (C_{max}) v plazme 89,5 $\mu\text{g/ml}$ (27,3 %) s maximálnymi koncentraciami pozorovanými na konci infúzie. Na základe C_{max} sa imetelstat neakumuluje medzi liečebnými cyklami po každej 4-týždňovej dávke u pacientov s MDS.

Distribúcia

Väzba imetelstatu na ľudské plazmatické proteíny bola 94 %.

Biotransformácia

Imetelstat sa pravdepodobne metabolizuje nukleázami v tkanive na menšie fragmenty.

Eliminácia

Geometrický priemer (CV%) zjavného polčasu pre imetelstat v plazme je približne 4,9 hodín (43,2 %) u pacientov s MDS po dávke 7,1 mg/kg.

Linearita/nelinearita

Plazmatická hodnota AUC_{0-24h} imetelstatu sa v rozsahu dávky 0,4 až 11,0 mg/kg zvyšuje viac ako od dávky priamo úmerným spôsobom.

Osobitné skupiny pacientov

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje na hodnotenie farmakokinetických vlastností imetelstatu u osobitných skupín pacientov.

Z osôb s MDS, ktoré dostávali imetelstat počas štúdie MDS3001, malo na základe pečenevých testov (NCI-ODWG) 31 osôb mierne abnormálne výsledky testov (celkový bilirubín $\leq$ ULN a AST $>$ ULN, alebo celkový bilirubín $> 1 \times$ až $1,5 \times$ ULN (1. stupeň) a akákoľvek hodnota AST), 17 osôb malo stredne abnormálne výsledky testov (celkový bilirubín $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN (2. stupeň) akékoľvek hodnoty AST) a 2 osoby mali závažne abnormálne výsledky testov (celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN (3. stupeň) a akákoľvek hodnota AST).

Na základe klírensu kreatinínu (CrCL) malo 42 osôb miernu poruchu funkcie obličiek (CrCL 60 až < 90 ml/min), 39 osôb malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (CrCL 30 až < 60 ml/min) a 1 osoba mala závažnú poruchu funkcie obličiek (CrCL 15 až < 30 ml/min).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

V 6-mesačnej štúdii na myšiach a 9-mesačnej štúdii na opiciach sa pozorovali zvýšenia hmotnosti pečene a obličiek závislé od dávky. Mikroskopická analýza ukázala mierne až stredne závažné zmeny pečene (zápalové bunkové foci, zvýšenie počtu Kupfferových buniek, pigmentové uloženiny, telangiektáza) a zmeny obličiek (mezangiálne zhrubnutie, glomerulonefritída/skleróza, intersticiálne uloženiny, krvácanie obličkových tubulov, proteínové výlučky). Po 8- až 14-týždňovom období bez liečby tieto zmeny úplne vymizli alebo ich závažnosť sa znížila. Nevyskytli sa žiadne významné zmeny parametrov pečenevej ani obličkovej funkcie. V týchto štúdiách boli hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) u myši a najvyššia nezávažne toxická dávka (*Highest Non-Severely Toxic Dose*, HNSTD) u opíc identifikované ako najvyššie podané dávky, ktoré viedli k 2,4- a 28,1-násobne vyšším expozíciám, ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke v uvedenom poradí.

Karcinogenita

S imetelstatom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity.

Genotoxicita

Imetelstat nevykazoval genotoxický potenciál v *in vitro* ani *in vivo* štúdiách.

Fertilita

Hodnotenie účinkov na reprodukčné orgány v štúdiách chronickej toxicity po opakovanom podávaní naznačujú potenciál škodlivých účinkov na samičiu fertilitu. Pozorovala sa atfia endometria maternice u opíc, ktorým bolo podávaných 14,1 mg/kg raz týždenne počas 9 mesiacov pri priemernej expozícii (na základe hodnoty AUC) približne 20,0-násobne vyššej ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Tento účinok bol reverzibilný po 14-týždňovom období zotavenia.

Nepozorovali sa žiadne hrubé histologické zmeny na samčích reprodukčných tkanivách pri žiadnej úrovni dávky testovanej v štúdiách chronickej toxicity po opakovanom podávaní (až 18,8 mg/kg u myši a 14,1 mg/kg u opíc) s priemernou expozíciou (na základe hodnoty AUC) 2,4-násobne (myši) a 28,1-násobne vyššou, ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke.

Embryofetálna toxicita

V štúdiách embryofetálnej vývojovej toxicity sa podávali dávky imetelstatu 4,7, 14,1 alebo 28,2 mg/kg gravidným myšiam a králikom počas obdobia organogenézy. Imetelstat nebol teratogénny a nevyskytol sa žiadny dôkaz malformácií plodu u myši. Pri 28,2 mg/kg dávke považovanej za toxickú pre matky na základe zníženia priemernej telesnej hmotnosti počas gravidity sa u králikov zaznamenali zvýšenia zrastenej hrudnej kosti. U oboch druhov sa pri 28,2 mg/kg pozorovali embryoletálne účinky zaznamenané ako zvýšená poimplantačná strata spôsobená zvýšením skorej absorpcie, vedúce k zníženiu životaschopných plodov a veľkosti vrhu na zviera. Nepozorovalo sa žiadne významné zvýšenie poimplantačnej straty pri expozíciách (na základe hodnoty AUC) až 1,5-násobne (myši) alebo 13,0-násobne (králiky) vyšších ako sú ľudské expozície pri odporúčanej klinickej dávke. Význam týchto účinkov u ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Uhličitan sodný (na úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Pripravený roztok

Rekonštituovaný roztok

Použite ihneď na prípravu zriedeného roztoku na intravenóznú infúziu.

Zriedený roztok

Pri uchovávaní v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C použite do 48 hodín (zahŕňa celkový čas od času rekonštitúcie do ukončenia podávania infúzie).

Pri uchovávaní pri izbovej teplote 20 °C až 25 °C použite do 18 hodín (zahŕňa celkový čas od času rekonštitúcie do ukončenia podávania infúzie).

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná na 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo na 18 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas skladovania pre použitie a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne to nie je dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie nevykonali pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C až 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rytelo 47 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok je číra, 8 ml sklenená injekčná liekovka typu 1 s chlórbutylovou gumovou zátkou, hliníkovým odklápacím tesnením s tmavozeleným plastovým viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

Rytelo 188 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok je číra, 10 ml sklenená injekčná liekovka typu 1 s chlórbutylovou gumovou zátkou, hliníkovým odklápacím tesnením s plastovým viečkom kráľovskej modrej farby.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Príprava, podanie a pokyny na použitie

Rytelo sa dodáva ako biely až šedobiely alebo mierne žltý lyofilizovaný prášok určený len na intravenóznú infúziu a pred použitím sa musí rekonštituovať a zriediť.

Rekonštitúcia

- Vypočítajte dávku Rytela (spolu mg) na základe telesnej hmotnosti pacienta (kg):
Telesná hmotnosť (X kg) × **dávka** (7,1 mg/kg, ak nie je zavedené zníženie dávky na 5,6 mg/kg alebo 4,4 mg/kg).
- Stanovte počet potrebných injekčných liekoviek Rytela. Na dosiahnutie celej dávky môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Každá injekčná liekovka Rytela obsahuje 47 mg alebo 188 mg.
- Vyberte injekčné liekovky Rytela z chladničky. Pred rekonštitúciou nechajte liekovky stáť 10 až 15 minút (nie viac ako 30 minút), aby sa zohriali na izbovú teplotu 20 °C až 25 °C.
- Rekonštituuje každú injekčnú liekovku Rytela podľa sily a pokynov uvedených nižšie:
 - *Injekčné liekovky Rytelo obsahujúce 47 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok*
Vstreknite 1,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného priamo na lyofilizovaný prášok na dosiahnutie konečného objemu 1,5 ml. Konečná koncentrácia rekonštituovaného roztoku bude 31,4 mg na injekčnú liekovku.
 - *Injekčné liekovky Rytelo obsahujúce 188 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok*
Vstreknite 6,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného priamo na lyofilizovaný prášok na dosiahnutie konečného objemu 1,5 ml. Konečná koncentrácia rekonštituovaného roztoku bude 31,4 mg na injekčnú liekovku.

Každá injekčná liekovka obsahuje o niečo väčšie množstvo na doplnenie straty tekutiny počas prípravy a vytiahnutia rekonštituovaného roztoku, čo vedie ku konečnej koncentrácii 31,4 mg/ml uvedenej vyššie.

- Krúžte každou injekčnou liekovkou na zabránenie spenenia, až kým sa prášok úplne nerekonštituuje (čas nemá presiahnuť 15 minút). Netraste.

- Pred zriedením vizuálne skontrolujte, či v rekonštituovanom roztoku nie sú pevné častice a nie je zafarbený. Rekonštituovaný roztok v každej injekčnej liekovke má vyzerat' ako číry až mierne zakalený roztok, v podstate bez viditeľných nečistôt, čiastočiek a/alebo častíc. Nepoužívajte, ak je zafarbený alebo sú v ňom pevné častice.
- Rekonštituovaný roztok použite ihneď na prípravu zriedeného roztoku Rytelo v infúznom vaku (pozri časť 6.3).

Riedenie

- Vypočítajte potrebný objem rekonštituovaného roztoku pre pacienta na základe jeho telesnej hmotnosti.

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (7,1 mg/kg, ak nie je zavedené zníženie dávky na 5,6 mg/kg alebo 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

- Do 500 ml infúzneho vaku 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného pridajte potrebný objem rekonštituovaného roztoku. Zlikvidujte akúkoľvek zvyšnú tekutinu v injekčnej(-ých) liekovke(-ách), ktorú nepotrebuje na dosiahnutie potrebnej dávky.
- jemne prevráťte infúzny vak najmenej 5-krát, aby sa zaistilo, že roztok je dobre zmiešaný. Pred podaním infúznym vakom netraste.

Uchovávanie zriedeného roztoku

- Pri uchovávaní v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C použite do 48 hodín (zahŕňa celkový čas od času rekonštitúcie do ukončenia infúzie), pozri časť 6.3.
- Pri uchovávaní pri izbovej teplote 20 °C až 25 °C použite do 18 hodín (zahŕňa celkový čas od času rekonštitúcie do ukončenia infúzie), pozri časť 6.3.

Likvidácia

- Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. marec 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Rytelo 47 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
imetelstat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ imetelstatu zodpovedajúcu 47 mg imetelstatu. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml roztoku 31,4 mg imetelstatu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: uhličitan sodný a/alebo kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).
Ďalšie informácie nájdete písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1894/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rytelo 47 mg prášok na koncentrát
imetelstat
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i. v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

47 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rytelo 188 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
imetelstat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ imetelstatu zodpovedajúcu 188 mg imetelstatu. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml roztoku 31,4 mg imetelstatu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: uhličitan sodný a/alebo kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).
Ďalšie informácie nájdete písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1894/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rytelo 188 mg prášok na koncentrát
imetelstat
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i. v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

3 DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

188 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rytelo 47 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok Rytelo 188 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok imetelstat

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rytelo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Rytelo
3. Ako vám bude podané Rytelo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rytelo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rytelo a na čo sa používa

Rytelo je liek, ktorý obsahuje liečivo imetelstat. Imetelstat je typ lieku nazývaný „inhibitor telomerázy“.

Rytelo sa používa u dospelých s anémiou (nízky počet červených krviniek) spôsobenou myelodysplastickými syndrómami (MDS), ktoré sú typ nádorového ochorenia. Používa sa na liečbu anémie u pacientov, ktorí potrebujú transfúzie červených krviniek a ktorí dostatočne neodpovedajú na liečbu na báze erytropoetínu (hormón, ktorý stimuluje tvorbu červených krviniek) alebo ju nemôžu dostávať.

Pri MDS kostná dreň netvorí dostatok zdravých červených krviniek a v krvi a/alebo kostnej dreni sa nachádzajú abnormálne bunky, ktoré sa správne nevyvíjajú. To môže viesť k anémii a spôsobiť, že sa cítite unavený a bez energie.

Rytelo funguje blokovaním enzýmu (bielkoviny) nazývaného „telomeráza“, ktorá pomáha nádorovým bunkám rásť a deliť sa. To zastavuje rast abnormálnych nádorových buniek v kostnej dreni a umožňuje jej tvoriť normálne krvinky, vďaka čomu sa budete cítiť menej unavený.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Rytelo

Nepoužívajte Rytelo

- ak ste alergický na imetelstat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Rytelo, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste žena, ktorá môže mať deti – pozri „Tehotenstvo a dojčenie“ a „Plodnosť“ v časti 2,
- ste nedávno mali reakcie ako je ľahšia tvorba podliatin, silnejšie krvácanie ako očakávate, krvácanie z nosa, krv v moči alebo stolici alebo iné prejavy krvácania,
- máte prejavy infekcie ako je horúčka, zimnica, celkový pocit choroby alebo iné prejavy infekcie.

Stavy krvácania, tvorby podliatin alebo infekcie sa môžu zhoršiť, ak sa začne znižovať určitý druh krviniek potom, ako dostanete Rytelo – pozri „Závažné vedľajšie účinky“ v časti 4.

Na kontrolu počtu krviniek a sledovanie špecifických vedľajších účinkov bude lekár alebo zdravotná sestra:

- vykonávať krvné testy pred podaním každej dávky,
- vykonávať dodatočné krvné testy každý týždeň po prvých dvoch dávkach a
- môže vám dať lieky, ktoré pomáhajú pri boji proti infekcii alebo tvorbe väčšieho počtu krviniek, ak máte nízky krvný obraz.

Vedľajšie účinky nazývané „**reakcie súvisiace s infúziou**“ sa môžu vyskytnúť počas alebo krátko potom, ako dostanete Rytelo. Tieto reakcie môžu byť mierne až závažné. Na pomoc pri prevencii týchto reakcií dostanete lieky najmenej 30 minút pred podaním Rytela a po podaní vás budú dôkladne sledovať aspoň jednu hodinu.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytnú prejavy reakcie súvisiacej s infúziou vrátane: nízkeho alebo veľmi vysokého krvného tlaku, náhlej dýchavičnosti, nedostatku energie, celkového pocitu choroby, bolesti hlavy, nevoľnosti, vracania, hnačky, nezvyčajného silného potenia, svrbenia alebo sčervenania kože, opuchu, horúčky alebo bolesti v niektorých častiach tela (ako je hrudník, brucho, kĺby, chrbát alebo kosti) – pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Deti alebo dospelávajúci

Rytelo sa nemá podávať deťom a dospelávajúcim vo veku do 18 rokov. Je to kvôli tomu, že nie je známe, či je používanie lieku u tejto vekovej skupiny bezpečné.

Iné lieky a Rytelo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Je dôležité, aby ste pred začatím liečby Rytelom svojmu lekárovi oznámili ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.

- **Tehotenstvo**
Imetelstat **sa neodporúča** používať počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu mať deti, ale nepoužívajú antikoncepciu.

Ženám, ktoré môžu otehotnieť, sa odporúča používať účinnú antikoncepciu počas liečby Rytelom a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke. O najlepšej antikoncepcii na zabránenie tehotenstva sa poraďte so svojim lekárom. **Ihneď povedzte svojmu lekárovi**, ak počas liečby Rytelom otehotníte alebo ak si myslíte, že ste tehotná. Váš lekár alebo zdravotná sestra pomocou testu skontrolujú, či nie ste tehotná predtým, ako začnete liečbu.

- **Dojčenie**

Nie je známe, či sa imetelstat vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Počas liečby Rytelom a 1 týždeň po poslednej dávke **nedojčite**.

Plodnosť

Rytelo môže znížiť plodnosť u žien. To znamená, že ak ste žena, môže byť pre vás počas liečby alebo po liečbe týmto liekom ťažké otehotnieť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Rytelo môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať nástroje alebo stroje. Nevedzte vozidlá, nebicyklujte ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, ak sa cítite unavený alebo slabý alebo ak máte príznaky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť vykonávať tieto činnosti, až kým nevymiznú – pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Rytelo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 35 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej dávke (dávka pre pacienta s telesnou hmotnosťou 80 kg). To sa rovná približne 1,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako vám bude podané Rytelo

Rytelo vám podá lekár alebo zdravotná sestra so skúsenosťami v liečbe krvných ochorení.

Ako vám bude podané Rytelo

- Liek sa podáva do žily ako infúzia.
- Rytelo sa v normálnom prípade podáva viac ako 2 hodiny.
- Tento liek sa podáva každé 4 týždne.

Koľko Rytela dostanete

Odporúčaná dávka je 7,1 mg Rytela na každý kilogram telesnej hmotnosti. Váš lekár rozhodne o správnej dávke pre vás. V závislosti od toho, ako budete reagovať na liek, môže lekár:

- prerušiť a znovu začať infúziu pomalšie,
- odložiť podávanie infúzie a naplánovať ju na iný deň,
- znížiť vám dávku,
- alebo ukončiť liečbu Rytelom.

Váš lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať liečbu Rytelom.

Lieky podávané pred liečbou Rytelom

Najmenej 30 minút pred podaním každej dávky Rytela vám lekár alebo zdravotná sestra podajú lieky na pomoc pri znížení vedľajších účinkov spôsobených infúziou (reakcie súvisiace s infúziou) – viac informácií nájdete v časti 2 „Upozornenia a opatrenia“ a v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Ak vynecháte dávku

Ak vynecháte alebo sa oneskoríte na termín podania dávky Rytela, je veľmi dôležité, aby ste si čo najskôr dohodli ďalší termín. Režim dávkovania potom bude pokračovať podľa harmonogramu každé 4 týždne.

Ak dostanete viac Rytela, ako máte

Keďže infúziu vám bude podávať vyškolený zdravotnícky pracovník v zdravotníckom zariadení, predávkovanie je nepravdepodobné. Ak k nemu dôjde, váš lekár alebo zdravotná sestra u vás skontrolujú vedľajšie účinky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete akékoľvek z nasledujúcich prejavov týchto závažných vedľajších účinkov. **Môžete potrebovať súrnu zdravotnú pomoc.**

Veľmi časté: (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- Nízke hladiny krvných doštičiek (trombocytopénia) v krvi,
 - čo môže zahŕňať nasledujúce príznaky: ľahšia tvorba podliatin alebo silnejšie krvácanie, ako sa očakáva, podliatina alebo nahromadenie krvi (hematóm), dlhšie krvácanie keď sa porežete, krvácanie z nosa, krv v črevách, moči, stolici alebo čierna stolica.
- Nízke krvné hladiny neutrofilov (neutropénia),
 - čo môže zahŕňať nasledujúce príznaky: horúčku, kašeľ, bolesť hrdla, zimnicu, celkový pocit choroby alebo iný prejav infekcie.

Časté: (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- Reakcie súvisiace s infúziou (niektoré príhody začnú počas alebo po infúzii),
 - ktoré môžu ale nemusia byť závažné a môžu zahŕňať jednu alebo viacero z nasledujúcich možností: nízky alebo veľmi vysoký krvný tlak, náhlu dýchavičnosť, nedostatok energie, celkový pocit choroby, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, hnačku, nezvyčajne silné potenie, svrbenie alebo sčervenanie kože, opuch, horúčku alebo bolesť v niektorých častiach tela (ako je hrudník, brucho, kĺby, chrbát alebo kosti).
- Infekcia v krvnom obeh (sepsa).

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytnú niektoré z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté: (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- znížené hladiny bielych krviniek (leukopénia) – ukážu sa v krvných testoch,
- slabosť alebo všeobecný pocit nedostatku energie alebo sily (asténia),
- únava,
- bolesť hlavy,
- infekcia močových ciest,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov – ukážu sa v krvných testoch.

Časté: (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- bolesť kĺbov,
- svrbíaca koža alebo svrbenie,
- odpadávanie,
- nepravidelný alebo nezvyčajne rýchly tlkot srdca (atriálna fibrilácia alebo atriálny flutter).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rytelo

Rytelo bude uchovávať zdravotnícky pracovník v nemocnici alebo na klinike. Podrobnosti uchovávania sú:

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení injekčnej liekovky po EXP.
- Neotvorená injekčná liekovka: Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rytelo obsahuje

- Liečivo je imetelstat. Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ imetelstatu zodpovedajúcu 47 mg alebo 188 mg imetelstatu. Po rekonštitúcii obsahuje každý mililiter roztoku 31,4 mg imetelstatu.
- Ďalšie pomocné látky sú uhličitan sodný a/alebo kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) – pozri časť 2 „Rytelo obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Rytelo a obsah balenia

Rytelo je biely až šedobiely alebo mierne žltý prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát). Rytelo sa dodáva v jednodávkovej injekčnej liekovke obsahujúcej 47 mg alebo 188 mg imetelstatu.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a škatuli po EXP.

Príprava, podanie a pokyny na použitie

Počet injekčných liekoviek potrebných pre jednu dávku závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

Rytelo sa dodáva ako biely až šedobiely alebo mierne žltý lyofilizovaný prášok určený len na intravenóznú infúziu a pred použitím sa musí rekonštituovať a zriediť.

Premedikácia a sledovanie reakcií súvisiace s infúziou

Premedikácia sa má podať pred každou dávkou Rytela na zabránenie potenciálnych reakcií súvisiacich s infúziou. Pacienti majú byť premedikovaní difenhydramínom (25 až 50 mg) a hydrokortizónom (100 až 200 mg) alebo zodpovedajúcimi dávkami najmenej 30 minút pred podaním Rytela.

Pacientov treba sledovať na nežiaduce reakcie najmenej hodinu po ukončení infúzie. Ohľadne manažmentu príznakov pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku časti 4.2 a 4.4.

Rekonštitúcia

- Vypočítajte dávku Rytela (mg spolu) na základe telesnej hmotnosti pacienta (kg):
Telesná hmotnosť (X kg) × **dávka** (7,1 mg/kg, ak nie je zavedené zníženie dávky na 5,6 mg/kg alebo 4,4 mg/kg).
- Stanovte počet potrebných injekčných liekoviek Rytela. Na dosiahnutie celej dávky môže byť potrebných viac ako jedna injekčná liekovka. Každá injekčná liekovka Rytela obsahuje 47 mg alebo 188 mg.
- Vyberte injekčné liekovky Rytela z chladničky. Pred rekonštitúciou nechajte injekčné liekovky stáť 10 až 15 minút (nie viac ako 30 minút), aby sa zohriali na izbovú teplotu 20 °C až 25 °C.
- Rekonštituujte každú injekčnú liekovku Rytelo podľa sily a pokynov uvedených nižšie:
 - *Injekčné liekovky Rytelo obsahujúce 47 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok*
Vstreknite 1,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného priamo na lyofilizovaný prášok na dosiahnutie konečného objemu 1,5 ml. Konečná koncentrácia rekonštituovaného roztoku bude 31,4 mg na injekčnú liekovku.
 - *Injekčné liekovky Rytelo obsahujúce 188 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok*
Vstreknite 6,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného priamo na lyofilizovaný prášok na dosiahnutie konečného objemu 1,5 ml. Konečná koncentrácia rekonštituovaného roztoku bude 31,4 mg na injekčnú liekovku.

Každá injekčná liekovka obsahuje o niečo väčšie množstvo na doplnenie straty tekutiny počas prípravy a vytiahnutia rekonštituovaného roztoku, čo vedie ku konečnej koncentrácii 31,4 mg/ml uvedenej vyššie.

- Jemne krúžte každou injekčnou liekovkou na zabránenie spenenia, až kým sa prášok úplne nerekonštituuje (čas nemá presiahnuť 15 minút). Netraste.
- Pred zriedením vizuálne skontrolujte, či v rekonstituovanom roztoku nie sú pevné častice a či nie je zafarbený. Rekonstituovaný roztok v každej injekčnej liekovke má vyzerat' ako číry až mierne zakalený roztok, v podstate bez viditeľných nečistôt, čiastočiek a/alebo častíc. Nepoužívajte, ak je zafarbený alebo sú v ňom pevné častice
- Rekonstituovaný roztok použite ihneď na prípravu zriedeného roztoku Rytelo v infúznom vaku.

Riedenie

- Vypočítajte potrebný objem rekonstituovaného roztoku pre pacienta na základe jeho telesnej hmotnosti.

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (7,1 mg/kg, ak nie je zavedené zníženie dávky na 5,6 mg/kg alebo 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentrácia rekonstituovaného roztoku)}}$$

- Do 500 ml infúzneho vaku 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného pridajte potrebný objem rekonstituovaného roztoku. Zlikvidujte akúkoľvek zvyšnú tekutinu v injekčnej(-ých) liekovke(-ách), ktorú nepotrebuje na dosiahnutie potrebnej dávky.
- Jemne prevráťte infúzny vak najmenej 5-krát, aby sa zaistilo, že roztok je dobre zmiešaný. Pred podaním infúznym vakom netraste.

Uchovávanie zriedeného roztoku

- Pri uchovávaní v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C použite do 48 hodín (zahŕňa celkový čas od času rekonštitúcie do ukončenia podávania infúzie).
- Pri uchovávaní pri izbovej teplote 20 °C až 25 °C použite do 18 hodín (zahŕňa celkový čas od času rekonštitúcie do ukončenia podávania infúzie).
- Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná na 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo na 18 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas skladovania pre použitie a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne to nie je dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie nevykonali pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Spôsob podávania

- Podávajte intravenóznou infúziou počas 2 hodín (t. j. 250 ml/h). Nepodávajte ako rýchlou intravenóznou injekciu („push“) ani ako bolus.
- Pre znížené rýchlosti infúzie potrebné pri reakciách súvisiacich s infúziou pozri nižšie a časť 4.2, tabuľku 3 Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Úpravy rýchlosti podávania pre reakcie súvisiace s infúziou

Nežiaduca reakcia	Stupeň závažnosti ^a	Výskyt	Úprava liečby
Reakcie súvisiace s infúziou (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku časti 4.4 a 4.8)	2. alebo 3. stupeň	prvý a druhý	• prerušte infúziu až do vyriešenia alebo zníženia intenzity nežiaducich reakcií na 1. stupeň^a • znovu začnite infúziu s 50 % rýchlosťou podávania pred výskytom nežiaducich reakcií (t. j. 125 ml/h)

^a 1. stupeň 1: mierne, 2. stupeň: stredne závažné, 3. stupeň: závažné

Likvidácia

- Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.