

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rytelo 47 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Rytelo 188 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rytelo 47 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 47 mg imetelstata v obliki natrijevega imetelstata.
Po rekonstituciji 1 l raztopine vsebuje 31,4 mg imetelstata.

Rytelo 188 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 188 mg imetelstata v obliki natrijevega imetelstata.
Po rekonstituciji 1 l raztopine vsebuje 31,4 mg imetelstata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bel do belkast ali rahlo rumen liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rytelo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z od transfuzije odvisno anemijo zaradi mielodisplastičnega sindroma (MDS) z zelo majhnim, majhnim ali srednjim tveganjem brez izolirane citogenetske nepravilnosti delecije 5q (brez del(5q)), ki so imeli nezadosten odziv oziroma niso primerni za zdravljenje z eritropoetinom (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Rytelo je treba dajati in zdravljenje z njim spremljati pod nadzorom zdravnikov in zdravstvenih delavcev, ki imajo izkušnje s hematološkimi boleznimi in njihovim zdravljenjem.

Pred dajanjem posameznega odmerka so priporočljive preiskave celotne krvne slike in delovanja jeter. Poleg tega je po prvih dveh odmerkih priporočljivo tudi tedensko spremljanje krvne slike (glejte poglavje 4.4).

Pred dajanjem prvega odmerka zdravila Rytelo je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rytelo je 7,1 mg/kg telesne mase, ki se ga daje v obliki intravenske infuzije enkrat vsake 4 tedne. Zdravljenje z zdravilom Rytelo je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja (6 odmerkih) ne pride do zmanjšanja bremena transfuzije rdečih krvnih celic (RBC – red blood cell) ali če se kadar koli pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Premedikacija za morebitne reakcije, povezane z infuzijo

Bolnike je treba premedicirati z difenhidraminom (od 25 do 50 mg) in hidrokortizonom (od 100 do 200 mg) ali enakovrednimi zdravili vsaj 30 minut pred odmerjanjem zdravila Rytelo. Premedikacijo je treba dati pred katerim koli odmerkom zdravila Rytelo za preprečevanje ali zmanjšanje reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.4).

Prilagajanje odmerka

Priporočena zmanjšanja odmerka pri vseh neželenih učinkih stopnje 3 in stopnje 4 so navedena v preglednici 1.

Za obvladovanje neželenih učinkov stopnje 3 in stopnje 4 so lahko potrebni odložitev odmerka, zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja, kar je predstavljeno v preglednici 2, preglednici 3 in preglednici 4. Zdravljenje z zdravilom Rytelo je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša najmanjšega odmerka 4,4 mg/kg.

Preglednica 1: Priporočeno zmanjšanje odmerka pri vseh neželenih učinkih stopnje 3 in stopnje 4

Zmanjšanje odmerka	Trenutni odmerek	Zmanjšan odmerek
Prvo zmanjšanje odmerka	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Drugo zmanjšanje odmerka	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hematološki neželeni učinki stopnje 3 in stopnje 4

Odložite dajanje zdravila Rytelo, če je absolutno število nevtrofilcev manjše od $1,0 \times 10^9/l$ ali število trombocitov manjše od $50 \times 10^9/l$. Prilagodite odmerek, kot je opisano v preglednici 2.

Preglednica 2: Prilagajanja odmerka pri hematoloških neželenih učinkih stopnje 3 in stopnje 4

Neželeni učinek	Stopnja resnosti ^{a, b}	Pojav	Prilagoditev zdravljenja
Trombocitopenija (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	stopnja 3	prvi	• Odložite zdravljenje, dokler število trombocitov ni $\geq 50 \times 10^9/l$. • Ponovno začnite zdravljenje z enakim odmerkom.
		drugi in tretji	• Odložite zdravljenje, dokler število trombocitov ni $\geq 50 \times 10^9/l$. • Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno raven manjši od prejšnjega.
	stopnja 4	prvi in drugi	• Odložite zdravljenje, dokler število trombocitov ni $\geq 50 \times 10^9/l$. • Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno raven manjši od prejšnjega.
Nevtropenija (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	stopnja 3	prvi	• Odložite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ni $\geq 1,0 \times 10^9/l$. • Ponovno začnite zdravljenje z enakim odmerkom.
		drugi in tretji	• Odložite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ni $\geq 1,0 \times 10^9/l$. • Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno raven manjši od prejšnjega.
	stopnja 4	prvi in drugi	• Odložite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ni $\geq 1,0 \times 10^9/l$. • Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno raven manjši od prejšnjega.

^a Resnost temelji na merilih Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI – *National Cancer Institute*) za poenoteno terminologijo neželenih učinkov (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 4.03.

^b stopnja 3: huda; stopnja 4: življenjsko ogrožajoča

Nehematološki neželeni učinki

Prilagajanja dajanja odmerka pri reakcijah, povezanih z infuzijo, so opisana v preglednici 3.

Preglednica 3: Prilagajanja dajanja odmerka pri reakcijah, povezanih z infuzijo

Neželeni učinek	Stopnja resnosti ^{a, b}	Pojav	Prilagoditev zdravljenja
Z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	stopnja 2 ali 3	prvi in drugi	- Prekinite infundiranje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo ali se njihova jakost zmanjša na stopnjo 1^b. - Ponovno začnite infundiranje, pri čemer naj bo hitrost infundiranja 50 % tiste, ki ste jo dajali pred neželenimi učinki (tj. 125 ml/h).
		tretji	- Pri neželenih učinkih stopnje 2 prekinite infundiranje. Zdravljenje lahko ponovno začnete z dajanjem naslednjega odmerka. - Pri neželenih učinkih stopnje 3 prekinite zdravljenje.
	stopnja 4	prvi	- Prekinite infundiranje. - Po potrebi zagotovite podporno oskrbo in prekinite zdravljenje.

^a Resnost temelji na merilih Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI – *National Cancer Institute*) za poenoteno terminologijo neželenih učinkov (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 4.03.

^b stopnja 1: blaga; stopnja 2: zmerna; stopnja 3: huda; stopnja 4: življenjsko ogrožajoča

Prilagajanja odmerka pri drugih neželenih učinkih zdravila, vključno s zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije, so opisana v preglednici 4.

Preglednica 4: Prilagajanja odmerka pri nehematoloških neželenih učinkih

Neželeni učinek	Stopnja resnosti ^{a, b}	Pojav	Prilagoditev zdravljenja
Drugi neželeni učinki zdravila, vključno s zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.8)	stopnja 3 ali 4	prvi in drugi	- Odložite zdravljenje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo do stopnje 1^b ali izhodiščne stopnje. - Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno raven manjši od prejšnjega.

^a Resnost temelji na merilih Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI – *National Cancer Institute*) za poenoteno terminologijo neželenih učinkov (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 4.03.

^b stopnja 1: blaga; stopnja 3: huda; stopnja 4: življenjsko ogrožajoča

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega načrtovanega odmerka je treba bolniku zdravilo Rytelo dati čim prej ter nadaljevati s predpisanim odmerjanjem vsake 4 tedne.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL – *creatinine clearance*] od 30 do < 90 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCL od 15 do < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko priporočili odmerek (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z nekoliko ali zmerno zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije (celokupni bilirubin $\leq$ zgornja meja normale [ZMN] ter vrednost aspartat-aminotransferaze [AST] $>$ ZMN ali celokupni bilirubin od $> 1\times$ do $1,5\times$ ZMN (stopnja 1) ter katera koli vrednost AST) ali (celokupni bilirubin od $> 1,5\times$ do $3\times$ ZMN (stopnja 2) ter katera koli vrednost AST) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin od $> 3\times$ ZMN (stopnja 3) ter katera koli vrednost AST) ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko priporočili odmerek (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rytelo pri otrocih in mladostnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravilo Rytelo ni namenjeno za uporabo pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 28 dni.

Način uporabe

Zdravilo Rytelo je za intravensko uporabo.

Zdravilo Rytelo je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Rytelo je treba pred dajanjem v obliki intravenske infuzije rekonstituirati in razredčiti z aseptično tehniko pod nadzorom zdravstvenega delavca.

Intravenska infuzija mora trajati 2 uri (tj. 250 ml/h). Za manjše hitrosti infundiranja, ki so lahko potrebne zaradi reakcij, povezanih z infuzijo, glejte preglednico 3 v poglavju 4.2. Ne dajajte v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trombocitopenija

Med zdravljenjem z zdravilom Rytelo so poročali o trombocitopeniji, vključno z novim pojavom trombocitopenije ali njenim poslabšanjem na stopnjo 3 ali stopnjo 4 (glejte poglavje 4.8). Pred vsakim odmerkom zdravila Rytelo je treba spremljati celotno krvno sliko, in sicer tedensko po dajanju prvih dveh odmerkov, ter v katerem koli primeru trombocitopenije stopnje 3 ali stopnje 4 ali kot je klinično indicirano. Bolnike s trombocitopenijo stopnje 3 ali stopnje 4 je treba preventivno spremljati glede

krvavitev. Potrebo po transfuzijah trombocitov je treba oceniti kot je klinično ustrezno. Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poročajo o kakršnih koli znakih ali simptomih podplutb ali krvavitev. Naslednji odmerek je treba odložiti ter zdravljenje nadaljevati z istim ali zmanjšanim odmerkom, skladno s priporočili (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija

Med zdravljenjem z zdravilom Rytelo so poročali o nevtropeniji, vključno z novim pojavom nevtropenije ali njenim poslabšanjem na stopnjo 3 ali stopnjo 4 (glejte poglavje 4.8), pojavi pa se lahko tudi febrilna nevtropenija. Pred vsakim odmerkom zdravila Rytelo je treba spremljati celotno krvno sliko, in sicer tedensko po dajanju prvih dveh odmerkov, ter v katerem koli primeru nevtropenije stopnje 3 ali stopnje 4 ali kot je klinično indicirano. Bolnike z nevtropenijo stopnje 3 ali stopnje 4 je treba preventivno spremljati glede okužb, vključno s sepsa. Granulocitne kolonije stimulirajoče faktorje in zdravila proti okužbam je treba dajati, kot je klinično indicirano. Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poročajo o kakršnih koli znakih ali simptomih nevtropenije, kot sta zvišana telesna temperatura in okužba. Naslednji odmerek je treba odložiti ter zdravljenje nadaljevati z enakim ali zmanjšanim odmerkom, skladno s priporočili (glejte poglavje 4.2).

Reakcije, povezane z infuzijo

Med zdravljenjem z zdravilom Rytelo so poročali o reakcijah, povezanih z infuzijo, ki so bile na splošno blage ali zmerne (glejte poglavje 4.8). Najpogostejša simptoma sta bila glavobol in bolečina v hrbtu. Drugi opazni neželeni učinki so bili hipotenzija stopnje 3, hipertenzija, hipertenzivna kriza in nekardialna bolečina v prsnem košu. Reakcija, povezana z infuzijo, se je pri bolnikih običajno pojavila med infundiranjem ali kmalu po koncu infundiranja.

Bolniki morajo vsaj 30 minut pred odmerjanjem zdravila Rytelo prejeti premedikacijo za zmanjšanje tveganja za pojav reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba spremljati glede neželenih učinkov vsaj še eno uro po zaključku infuzije.

Simptome reakcij, povezanih z infuzijo, obvladujte s podporno oskrbo in razmislite o prekinitvi infundiranja, zmanjšanju hitrosti infundiranja ali prekinitve zdravljenja, odvisno od resnosti in pogostnosti pojava ter kot je priporočeno (glejte poglavje 4.2).

Toksičnost za zarodek in plod

Glede na ugotovitve pri živalih zdravilo Rytelo lahko škoduje zarodku in plodu, kadar se ga daje nosečnicam. Dajanje imetelstata brejim samicam miši in kuncev v obdobju organogeneze je povzročilo embriofetalno umrljivost pri izpostavljenostih (AUC) samice, ki so bile $\geq 3,4$ -kratniku izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem kliničnem odmerku (glejte poglavje 5.3).

Nosečnice je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Rytelo in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje 35 mg natrija (odmerke za bolnika, ki tehta 80 kg) na odmerek, kar je enako približno 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g.

Dodaten natrij bo vnesen z raztopino, ki vsebuje natrij in se uporablja pri pripravi zdravila za uporabo (glejte poglavje 6.6). To je treba upoštevati pri skupnem dnevnem vnosu natrija za bolnika iz vseh virov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

In vitro je imetelstat zaviralec BCRP, OAT1, OATP1B1 in OATP1B3 v koncentracijah, podobnih tistim, doseženim na dan dajanja imetelstata. Tveganje za medsebojno delovanje, ki povzroči zvečanje plazemskih koncentracij sočasno danega substrata, se zmanjšuje z naglim zmanjševanjem plazemskih koncentracij imetelstata in verjetno ni pomembno v naslednjih dneh odmernega intervala.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rytelo je treba pri ženskah v rodni dobi potrditi, da niso noseče (glejte poglavje 4.2).

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Rytelo in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Podatkov o uporabi imetelstata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale, da imetelstat lahko povzroči izgubo zarodka ali ploda (glejte poglavje 5.3). Imetelstata ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se imetelstat izloča v materino mleko.

Podatkov o prisotnosti imetelstata v materinem mleku, učinkih na dojenega otroka ali učinkih na proizvodnjo mleka ni. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Ker pri dojenih otrocih obstaja možnost neželenih učinkov, je treba ženskam svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Rytelo in še 1 teden po zadnjem odmerku ne dojijo.

Plodnost

Glede na ugotovitve pri živalih lahko imetelstat zmanjša plodnost pri ženskah v rodni dobi (glejte poglavje 5.3). Podatkov o vplivu imetelstata na plodnost pri ljudeh ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rytelo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila je lahko sposobnost reagiranja pri izvajanju teh opravil slabša zaradi možnih učinkov astenije in z infuzijo povezanih reakcij, kot so utrujenost, bolečina v prsnem košu in hipertenzivna kriza (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba svetovati, naj bodo previdni, dokler vsi simptomi, ki vplivajo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri zdravilu Rytelo so bili trombocitopenija (94 %), levkopenija (93 %), nevtropenija (92 %), zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) (48 %), zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) (42 %), zvečanje vrednosti alkalne fosfataze (ALP) (41 %), astenija (26 %) in glavobol (16 %).

Huda neželena učinka (stopnja ≥ 3), o katerih so najpogosteje poročali, sta bila nevtropenija (69 %) in trombocitopenija (63 %).

Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili sepsa (1,7 %), okužba sečil (1,7 %), atrijska fibrilacija (1,1 %), krvavitev varic požiralnika (1,1 %), sinkopa (1,1 %) in trombocitopenija (1,1 %).

Pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 13 %. Najpogostejša neželena učinka, ki sta privedla do prekinitve zdravljenja, sta bila trombocitopenija (6,3 %) in nevtropenija (6,3 %).

Pogostnost zmanjšanja odmerka ali odložitve odmerka zaradi neželenih učinkov je bila 65 %. Najpogostejša neželena učinka, ki sta privedla do prilagajanja odmerka ali prekinitve odmerjanja, sta bila nevtropenija (51 %) in trombocitopenija (45 %).

Seznam neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov temelji na združenih podatkih iz kliničnih preskušanj pri 175 bolnikih z od transfuzije odvisno anemijo zaradi MDS z majhnim do srednjim-1 tveganjem, pri katerih se je bodisi bolezen ponovila bodisi so bili neodzivni na zdravljenje z ESA ali niso bili primerni zanj ter so se zdravili z imetelstatom v priporočenem odmerku. Mediano trajanje zdravljenja bolnikov z zdravilom Rytelo je bilo 7,8 mesecev.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA ter pogostnosti znotraj vsakega posameznega organskega sistema, pri čemer so najprej navedeni najpogostejši neželeni učinki. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5: Neželeni učinki pri bolnikih z MDS z majhnim do srednjim tveganjem-1, ki se zdravijo z zdravilom Rytelo v študiji 2. in 3. faze MDS3001

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost (vse stopnje)	Vse stopnje (N = 175)	Stopnje ≥ 3 (n = 175)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil ^a	zelo pogosti	12 %	2,3 %
	sepsa ^b	pogosti	4,0 %	4,0 %
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija ^c	zelo pogosti	94 %	63 %
	nevtropenija ^c	zelo pogosti	92 %	69 %
	levkopenija ^c	zelo pogosti	93 %	56 %
Bolezni imunskega sistema	z infuzijo povezane reakcije	pogosti	8,6 %	3,4 %
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti	16 %	1,7 %
	sinkopa ^e	pogosti	4,6 %	1,7 %
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija ^f	pogosti	3,4 %	1,1 %
Žilne bolezni	hematom	pogosti	5,7 %	0,6 %
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa	pogosti	5,1 %	0
Bolezni prebavil	gastrointestinalna krvavitev ^g	pogosti	6,3 %	1,7 %
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečanje vrednosti aspartat-aminotransf eraze ^c	zelo pogosti	48 %	2,3 %
	zvečanje vrednosti alanin-aminotransfer aze ^c	zelo pogosti	42 %	4,0 %
	zvečanje vrednosti alkalne fosfataze ^c	zelo pogosti	41 %	0
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	5,1 %	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	pogosti	6,9 %	0
Bolezni sečil	hematurija	pogosti	4,6 %	1,1 %
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija ^h	zelo pogosti	26 %	0,6 %

^a Okužba sečil vključuje okužbo sečil, okužbo sečil, ki jo povzročajo bakterije iz rodu *Escherichia*, in cistitis.

^b Sepsa vključuje sepsa, sepsa zaradi okužbe z enterokoki, sepsa zaradi okužbe z bakterijo iz rodu *Escherichia*, nevtropenično sepsa in urosepsa.

^c Trombocitopenija (zmanjšano število trombocitov), nevtropenija (zmanjšano število nevtrofilcev), levkopenija (zmanjšano število belih krvnih celic), zvečanje vrednosti AST, zvečanje vrednosti ALP in zvečanje vrednosti ALT temeljijo na laboratorijskih vrednostih.

^d Z infuzijo povezane reakcije vključujejo bolečino v trebuhu, bolečino v zgornjem delu trebuha, artralgijo, astenijo, bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, bolečino v prsnem košu, diarejo, nelagodje, dispnejo, eritem, vročinske oblike, glavobol, hiperhidrozo, hipertenzijo, hipertenzivno krizo, hipotenzijo, obolenje, splošno slabo počutje, navzeo, nekardialno bolečino v prsnem košu, periferni edem, palmarni eritem, pruritus, pireksijo, bolečino v hrbtenici, urtikarijo in bruhanje. Vključeni so samo neželeni učinki, ki veljajo za povezane z reakcijami, povezanimi z infuzijo.

^e Sinkopa vključuje izgubo zavesti, presinkopo in sinkopo.

^f Atrijska fibrilacija vključuje atrijsko fibrilacijo in atrijsko undulacijo.

^g Gastrointestinalna krvavitev vključuje analno krvavitev, krvavitev v želodcu, krvavitev v prebavilih, hematohezijsko, krvavitev iz hemoroidov, intestinalno krvavitev, rektalno krvavitev in krvavitev varic požiralnika.

^h Astenija vključuje astenijo in utrujenost.

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombocitopenija

Trombocitopenija se je pojavila pri 94,3 % bolnikov, ki so prejeli imetelstat. Pojavnost trombocitopenije stopnje 3 ali stopnje 4 je bila 62,9 %. Mediani čas do prvega pojava učinkov stopnje ≥ 3 je bil 5 (razpon: 1,7; 89,7) tednov. Mediano trajanje trombocitopenije stopnje ≥ 3 je bilo 1,4 (razpon: 0,1; 15,0) tedna (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Trombocitopenija (neželeni učinki katere koli stopnje zaradi zdravljenja) je privedla do zmanjšanja odmerka ali odložitve cikla pri 24,6 % oziroma 44,6 % bolnikov. Zdravljenje so trajno prekinili pri 6,3 % bolnikov.

Nevtropenija

Nevtropenija se je pojavila pri 92,0 % bolnikov, ki so prejeli imetelstat. Pojavnost nevtropenije stopnje 3 ali stopnje 4 je bila 69,1 %. Mediani čas do prvega pojava učinkov stopnje ≥ 3 je bil 4,3 (razpon: 1,0; 118,6) tedna. Mediano trajanje nevtropenije stopnje ≥ 3 je bilo 2,0 (razpon: 0,0; 16,7) tedna (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Nevtropenija (neželeni učinki katere koli stopnje zaradi zdravljenja) je privedla do zmanjšanja odmerka ali odložitve cikla pri 36,6 % oziroma 50,3 % bolnikov. Zdravljenje so trajno prekinili pri 6,3 % bolnikov.

Reakcije, povezane z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo, so se pojavile pri 8,6 % bolnikov, ki so prejeli imetelstat. Pojavnost reakcij, povezanih z infuzijo, stopnje 3 ali stopnje 4 je bila 3,4 %. Reakcije, povezane z infuzijo, so bile na splošno blage do zmerno. Najpogostejši reakciji, povezani z infuzijo, sta bili glavobol (3,4 %) in bolečina v hrbtu (2,3 %). Druge opazne reakcije, povezane z infuzijo, so bili hipotenzija stopnje 3 (0,6 %), hipertenzija (0,6 %), hipertenzivna kriza (0,6 %) in nekardialna bolečina v prsnem košu (0,6 %). Reakcije, povezane z infuzijo, so se običajno pojavile med infundiranjem ali kmalu po koncu infundiranja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Reakcije, povezane z infuzijo, so privedle do zmanjšanja odmerka ali odložitve cikla pri 0,6 % bolnikov oziroma do začasne ali popolne prekinitve infundiranja pri 5,7 % bolnikov. Zdravljenje so trajno prekinili pri 0,6 % bolnikov.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zvečanja vrednosti AST, ALT in ALP so se pojavila pri 48,0 %, 41,7 % oziroma 41,1 % bolnikov, ki so prejeli imetelstat. Pojavnost učinkov stopnje 3 ali stopnje 4 je bila 2,3 %, 4,0 % oziroma 0 %. Mediani čas do prvega pojava učinkov stopnje ≥ 3 je bil 30,4 (razpon: 25,9; 63,1) tedna za zvečanje vrednosti AST in 32,0 (razpon: 1,0; 84,1) tedna za zvečanje vrednosti ALT. Mediano trajanje učinkov stopnje ≥ 3 je bilo 1,2 (razpon: 0,4; 2,4) tedna za zvečanje vrednosti AST in 1,5 (razpon: 0,7; 4,0) tedna za zvečanje vrednosti ALT. Učinki (neželeni učinki katere koli stopnje zaradi zdravljenja) so privedli do zmanjšanja odmerka ali odložitve cikla pri 1,7 % bolnikov pri zvečanju vrednosti AST oziroma 0,6 % bolnikov pri zvečanju vrednosti ALT. Noben učinek ni privedel do prekinitve zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja ali nepravilnega dajanja (kot je hitra intravenska infuzija ali bolus) je treba bolnike spremljati glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov ter jim nuditi ustrezno simptomatsko zdravljenje in standardno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX80

Mehanizem delovanja

Imetelstat je oligonukleotidni zaviralec telomeraze, ki se veže na matrično regijo RNA komponente človeške telomeraze (hTR), ki preprečuje vezavo telomerov.

Za telomerazno aktivnost in izražanje človeške telomerne reverzne transkriptaze (hTERT) RNA je znano, da sta pomembno povečana pri MDS in v malignih matičnih in predniških celicah. Zdravljenje z imetelstatom privede do skrajšanja dolžine telomerov, zaviranja malignih matičnih in predniških celic ter indukcije apoptoze celic, ki privede do zmanjšanja malignih klonov.

Farmakodinamični učinki

Imunogenost

Med zdravljenjem z imetelstatom v priporočenem odmerku so protitelesa proti zdravilu (ADA – *anti-drug antibodies*) zaznali pri 17 % udeležencev. Kljub temu dokazov o vplivu ADA na farmakokinetiko, učinkovitost in varnost niso ugotovili in podatkov je še vedno malo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost imetelstata so ocenili v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, multicentričnem preskušanju 3. faze IMerge (MDS3001) pri 178 vključenih odraslih bolnikih z MDS z majhnim do srednjim-1 tveganjem po mednarodnem prognostičnem ocenjevalnem sistemu (IPSS – *International Prognostic Scoring System*), ki so bili odvisni od transfuzije (v 16 tednih pred randomizacijo so potrebovali ≥ 4 enote rdečih krvnih celic (RBC) v obdobju 8 tednov). Diagnoza MDS za vključitev je temeljila na klasifikaciji SZO iz leta 2008. Primerni bolniki so bili tisti, ki se bodisi niso odzvali, bodisi so izgubili odziv na zdravila za spodbujanje eritropoeze (ESA – *erythropoiesis-stimulating agents*) ali pa niso bili primerni zanje ter so imeli absolutno število nevtrofilcev $1,5 \times 10^9/l$ ali več in število trombocitov $75 \times 10^9/l$ ali več. Bolniki niso bili primerni, če so imeli citogenetsko nepravilnost delecijo 5q (brez del(5q)) ali so prejeli predhodno zdravljenje z lenalidomidom ali hipometilirajočimi zdravili.

Udeležence so randomizirali v razmerju 2 : 1 na prejemanje intravenske infuzije imetelstata ($n = 118$) 7,1 mg/kg ali placebo ($n = 60$), danega v trajanju 2 ur enkrat na vsake 4 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali izstopa iz študije. Randomizacija je bila stratificirana glede na breme predhodnih transfuzij RBC in skupino tveganja po IPSS. Bolnike so pred odmerjanjem predhodno zdravili z antihistaminikom in kortikosteroidom za zmanjšanje tveganja za reakcije, povezane z infuzijo. Odložitve odmerka ali zmanjšanja odmerka zaradi toksičnih učinkov stopnje 3 ali stopnje 4, ugotovljene v času naslednjega načrtovanega odmerka, so ocenili v skladu z določenimi prilagoditvami odmerka (glejte poglavje 4.2). Vsi bolniki so prejeli podporno oskrbo, ki je vključevala transfuzije RBC.

Od 178 vključenih bolnikov jih je bilo 62 % moških in 80 % jih je bilo belopoltih. Mediana starost je bila 72 let (razpon: od 39 do 87 let), pri čemer je bilo 20 % (36/178) bolnikov starih < 65 let, 47 % (84/178) od ≥ 65 do < 75 let in 33 % (58/178) ≥ 75 let. Skupno 118 bolnikov je prejelo imetelstat mediano 7,8 meseca (razpon: od 0,03 do 32,5 meseca) in 59 bolnikov je prejelo placebo mediano 6,5 meseca (razpon: od 0,03 do 26,7 meseca) Mediani čas spremljanja je bil 19,5 meseca (razpon: od 1,4 do 36,2 meseca) v skupini, ki je prejela imetelstat, in 17,5 meseca (razpon: od 0,7 do

34,3 meseca) v skupini, ki je prejela placebo. Ključne izhodiščne značilnosti bolezni pri populaciji, pri kateri so ocenjevali učinkovitost, so prikazane v preglednici 6.

Preglednica 6: Izhodiščne značilnosti bolezni pri bolnikih z MDS v študiji 3. faze MDS3001

Značilnosti bolezni	Imetelstat (n = 118)	Placebo (n = 60)
Čas od prvotne diagnoze		
Mediana let	3,5	2,8
Ocena po ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: asimptomatski	42 (35,6)	21 (35)
1: s simptomi, povsem pokreten	70 (59,3)	39 (65)
2: s simptomi, v postelji manj kot 50 % dneva	6 (5,1)	0
Razvrstitev tveganja po IPSS, n (%)		
nizko	80 (67,8)	39 (65)
srednje-1	38 (32,2)	21 (35)
Breme predhodnih transfuzij RBC^a, n (%)		
4–6 enot	62 (52,5)	33 (55)
> 6 enot	56 (47,5)	27 (45)
Razvrstitev po SZO (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
manjka	1 (0,8)	0
Izhodiščna vrednost eritropoetina (EPO) v serumu, n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
manjka	5 (4,2)	2 (3,3)
Predhodna uporaba ESA, n (%)		
da	108 (91,5)	52 (86,7)
ne	10 (8,5)	8 (13,3)

Okrajšave: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = Vzhodna kooperativna onkološka skupina; ESA (erythropoiesis-stimulating agent) = zdravilo, ki spodbuja eritropoezo; IPSS = mednarodni prognostični ocenjevalni sistem; MDS = mielodisplastični sindromi; RS⁺ = pozitiven izvid za prstanaste sideroblaste; RS⁻ = negativen izvid za prstanaste sideroblaste; SZO = Svetovna zdravstvena organizacija.

^a Breme predhodnih transfuzij RBC je opredeljeno kot največje število enot RBC, transfundiranih v času 8 ur v 16 tednih pred randomizacijo.

^b RS⁺ vključuje: refraktarno anemijo s prstanastimi sideroblasti (RARS)/refraktarno citopenijo z večlinijsko displazijo in ≥ 15 % prstanastih sideroblastov (RCMD-RS).

^c RS⁻ vključuje: drugo.

Učinkovitost so določili glede na delež bolnikov, ki so dosegli neodvisnost od transfuzije rdečih krvnih celic v 8 in 24 tednu (RBC-TI- red blood cell transfusion independence). RBC-TI je prikazana kot odsotnost transfuzij(e) RBC v obdobju zaporednih 8 tednov (56 dni) oziroma v katerem koli obdobju zaporednih 24 tednov (168 dni) ne glede na prekinitve zdravljenja ali naknadno uporabo zdravil proti raku (strategija zdravljenja). Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 7.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v študiji 3. faze MDS3001

	Imetelstat (n = 118)	Placebo (n = 60)
Stopnja RBC-TI ≥ 8 tednov v prvih 24 tednih ^a		
RBC-TI ≥ 8 tednov, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95-% IZ za stopnjo odziva (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% razlike (95-% IZ) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
vrednost p ^d	0,002	
Stopnja RBC-TI ≥ 24 tednov v prvih 48 tednih ^a		
RBC-TI ≥ 24 tednov, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95-% IZ za stopnjo odziva (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% razlike (95-% IZ) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
vrednost p ^d	< 0,001	

IZ = interval zaupanja; RBC = rdeče krvne celice; TI (transfusion independence) = neodvisnost od transfuzije .

^a TI ne glede na prekinitve zdravljenja ali naknadno uporabo zdravil proti raku (strategija zdravljenja).

^b 95-% IZ za stopnjo odziva temelji na Clopper-Pearsonovem eksaktnem intervalu zaupanja.

^c 95-% IZ za razliko temelji na metodi ocenjevanja po Wilsonu.

^d Vrednost p temelji na Cochran-Mantel-Haenszelovem testu, stratificiranem glede na breme predhodnih transfuzij (≤ 6 v primerjavi z > 6 enotami RBC) ter skupino tveganja po IPSS (majhno v primerjavi s srednjim-1).

Mediano trajanje RBC-TI ≥ 8 tednov je bilo 51,6 tedna in mediano zvečanje vrednosti hemoglobina (Hb) v najdaljšem obdobju RBC-TI je bilo 3,55 g/dl v skupini bolnikov, ki so se odzvali na imetelstat.

Učinek zdravljenja z imetelstatom na RBC-TI ≥ 8 tednov je bil konsistenten v vseh klinično pomembnih podskupinah, značilnih za bolezen, vključno z bolniki brez prstanastih sideroblastov.

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rytelo za zdravljenje mielodisplastičnih sindromov, vključno z juvenilno mielomonocitno levkemijo, za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti**Absorpcija**

Imetelstat se daje v obliki intravenske infuzije. Študij z drugimi načini uporabe niso izvedli.

Pri preskušancih z MDS, ki so prejeli intravensko infuzijo imetelstata 7,1 mg/kg v trajanju 2 ur, je bila geometrična sredina (% koeficient variacije [KV] v %) največje koncentracije (C_{max}) v plazmi 89,5 µg/ml (27,3 %), pri čemer so največje koncentracije opazili na koncu infundiranja. Glede na C_{max} se imetelstat ne kopiči med cikli zdravljenja z odmerjanjem na vsake 4 tedne pri bolnikih z MDS.

Porazdelitev

Vezava imetelstata na beljakovine v človeški plazmi je bila 94 %.

Biotransformacija

Imetelstat verjetno presnavljajo nukleaze v tkivu v manjše fragmente.

Izločanje

Geometrična sredina (% KV) navideznega razpolovnega časa imetelstata v plazmi je približno 4,9 ure (43,2 %) pri bolnikih z MDS po odmerku 7,1 mg/kg.

Linearnost/nelinearnost

Vrednost AUC_{0-24h} imetelstata v plazmi se v razponu odmerkov od 0,4 do 11,0 mg/kg povečuje bolj kot sorazmerno z odmerkom.

Posebne populacije

Ustrezni podatki za oceno farmakokinetike imetelstata pri posebnih populacijah ni na voljo.

Med preskušanci z MDS, ki so prejeli imetelstat v študiji MDS3001 je glede na test jetrne funkcije (NCI-ODWG) 31 preskušancev imelo blago nenormalne izvide testov jetrne funkcije (celokupni bilirubin $\leq$ ZMN in AST $>$ ZMN ali celokupni bilirubin $> 1\times$ do $1,5\times$ ZMN (stopnja 1) in katera koli vrednost AST), 17 preskušancev je imelo zmerno nenormalne izvide testov jetrne funkcije (celokupni bilirubin $> 1,5\times$ do $3\times$ ZMN (stopnja 2) in katera koli vrednost AST) in 2 preskušanca sta imela hudo nenormalne izvide testov jetrne funkcije (celokupni bilirubin $> 3\times$ ZMN (stopnja 3) in katera koli vrednost AST).

Glede na očistek kreatinina (CrCl – *creatinine clearance*) je 42 preskušancev imelo blago okvaro ledvic (CrCl od 60 do < 90 ml/min), 39 preskušancev je imelo zmerno okvaro ledvic (CrCL od 30 do < 60 ml/min) in 1 preskušaneec je imel hudo okvaro ledvic (CrCL od 15 do < 30 ml/min).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

V 6-mesečni študiji na miših in 9-mesečni študiji na opicah so ugotovili z odmerkom povezana povečanja mase jeter in ledvic. Mikroskopska analiza je pokazala blage do zmerne spremembe na jetrih (vnetna žarišča celic, povečanja Kuppferjevih celic, odlaganje pigmenta, teleangiektazija) ter spremembe v ledvicah (zadebelitev mezangijskih celic, glomerulonefritis/skleroza, intersticijsko odlaganje, krvavitev ledvičnih tubusov, proteinski cilindri). Te spremembe so po 8 do 14 tednih brez zdravljenja v celoti izzvenele oziroma se je njihova resnost zmanjšala. Pomembnih sprememb v parametrih delovanja jeter ali ledvic ni bilo. V teh študijah sta bila kot najvišja uporabljena odmerka opredeljena raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect level*) pri miših in največji odmerek brez hude toksičnosti (HNSTD – *highest non-severely toxic dose*) pri opicah, ki sta privedla do izpostavljenosti, ki je bila 2,4-kratnik oziroma 28,1-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z imetelstatom niso izvedli.

Genotoksičnost

Imetelstat v *in vitro* in *in vivo* študijah ni pokazal genotoksičnega potenciala.

Plodnost

Ocena učinkov na reproduktivne organe v študijah kronične toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih kaže možnost poslabšanja plodnosti pri ženskah. Pri opicah, ki so jim 9 mesecev dajali odmerek 14,1 mg/kg enkrat na teden, so opazili atrofijo endometrija maternice pri povprečni izpostavljenosti (glede na vrednost AUC), ki je približno 20,0-kratnik izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku. Ta učinek je bil reverzibilen po 14-tedenskem obdobju okrevanja.

V študijah kronične toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih (do 18,8 mg/kg pri miših in 14,1 mg/kg pri opicah) pri nobenem preskušanem odmerku niso opazili niso zelo velikih ali histoloških sprememb na reproduktivnih organih pri samcih, pri čemer je bila povprečna izpostavljenost (glede na vrednost AUC) 2,4-kratnik (miši) oziroma 28,1-kratnik (opice) izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku.

Razvoj zarodka in ploda

V študijah embriofetalne razvojne toksičnosti so dajali odmerke imetelstata 4,7, 14,1 oziroma 28,2 mg/kg brejim samicam miši in kuncev v obdobju organogeneze. Imetelstat pri miših ni bil teratogen in ni bilo dokazov o kakršnih koli malformacijah ploda. Pri odmerku 28,2 mg/kg pri kuncih so opazili povečanja fuzije prsnice, kar je odmerk, ki je na podlagi zmanjšanja povprečne gestacijske telesne mase veljal za toksičnega za mater. Pri odmerku 28,2 mg/kg so pri obeh živalskih vrstah opazili embrioletalne učinke, ki so se kazali v obliki večjih izgub po implantaciji zaradi povečanja zgodnjih resorpcij, kar je povzročilo zmanjšanje števila za preživetje sposobnih plodov in velikosti legla na žival. Pri izpostavljenostih (glede na vrednost AUC) do 1,5-kratnika (miši) oziroma 13,0-kratnika (kunci) izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku niso opazili pomembnega povečanja števila izgub po implantaciji. Pomen teh učinkov za človeka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev karbonat (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Pripravljena raztopina

Rekonstituirana raztopina

Uporabite takoj za pripravo razredčene raztopine za intravensko infundiranje.

Razredčena raztopina

Uporabiti v 48 urah, kadar je shranjena v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (to vključuje skupni čas od rekonstitucije do dokončanja infundiranja).

Uporabiti v 18 urah, kadar je shranjena pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C (to vključuje skupni čas od rekonstitucije do dokončanja infundiranja).

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C oziroma za 18 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo, ki normalno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje izvedena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Rytelo 47 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v prozorni 8-ml viali iz stekla tipa I s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim snemljivim pečatom s temno sivim pokrovčkom.

Velikost pakiranja: 1 viala.

Zdravilo Rytelo 188 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v prozorni 10-ml viali iz stekla tipa I s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim snemljivim pečatom s kraljevo modrim pokrovčkom.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Navodila za pripravo, dajanje in rokovanje

Zdravilo Rytelo je na voljo kot bel do belkast ali rahlo rumen liofiliziran prašek samo za intravensko infundiranje ter ga je treba pred dajanjem rekonstituirati in razredčiti.

Rekonstitucija

- Izračunajte odmerek zdravila Rytelo (skupni mg) glede na bolnikovo telesno maso (kg):
telesna masa (x kg) × **odmerek** (7,1 mg/kg, razen kadar je potrebno zmanjšanje odmerka na 5,6 mg/kg ali 4,4 mg/kg).
- Določite, koliko vial zdravila Rytelo potrebujete. Za celoten odmerek boste morda potrebovali več kot 1 vialo. Ena viala zdravila Rytelo vsebuje 47 mg ali 118 mg zdravila.
- Vzemite vialo zdravila Rytelo iz hladilnika. Pustite vialo počivati 10 do 15 minut (ta čas ne sme preseči 30 minut), da se pred rekonstitucijo segrejejo na sobno temperaturo od 20 °C do 25 °C.
- Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Rytelo skladno z jakostjo in navodili, navedenimi spodaj:
 - *Viale zdravila Rytelo 47 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*
Injicirajte 1,8 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje neposredno na liofiliziran prašek, da dobite 1,5 ml uporabnega volumna. Končna koncentracija rekonstituirane raztopine bo 31,4 mg/ml na vialo.
 - *Viale zdravila Rytelo 188 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*
Injicirajte 6,3 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopin za injiciranje neposredno na liofiliziran prašek, da dobite 6,0 ml uporabnega volumna. Končna koncentracija rekonstituirane raztopine bo 31,4 mg/ml na vialo.

Vsaka viala vsebuje prekomerno polnjenje, da se upošteva izguba tekočine med pripravo in izvlekom rekonstituirane raztopine, zaradi česar je končna koncentracija 31,4 mg/ml, navedena zgoraj.

- Da preprečite penjenje, vsako vialo nežno vrtinčite, dokler prašek ni popolnoma rekonstituiran (ne dlje kot 15 minut). Ne stresajte.

- Pred redčenjem vizualno preglejte rekonstituirano raztopino glede večjih delcev in obarvanja. Rekonstituirana raztopina v vsaki viali mora biti bistra do rahlo motna raztopina, praktično brez vidnih kontaminantov, trdnih in/ali drugih delcev. Ne uporabite, če vidite obarvanje ali delce.
- Rekonstituirano raztopino takoj uporabite za pripravo razredčene raztopine zdravila Rytelo v infuzijski vreči (glejte poglavje 6.3).

Redčenje

- Izračunajte volumen rekonstituirane raztopine, potrebne za bolnika, glede na bolnikovo telesno maso.

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{telesna masa (x kg)} \times \text{odmerek (7,1 mg/kg, razen kadar je potrebno zmanjšanje odmerka na 5,6 mg/kg ali 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentracija rekonstituirane raztopine)}}$$

- Dodajte potrebni volumen rekonstituirane raztopine v 500 ml infuzijsko vrečo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Zavržite vso odvečno tekočino, ki je ostala v viali(ah) in ki je ne potrebujete za doseganje potrebnega odmerka.
- Nežno zasučite infuzijsko vrečo vsaj 5-krat, da zagotovite, da se rekonstituirana raztopina dobro zmeša. Ne stresajte infuzijske vrečke pred dajanjem.

Shranjevanje razredčene raztopine

- Uporabiti v 48 urah, kadar je shranjena v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (to vključuje skupni čas od rekonstitucije do dokončanja infundiranja); glejte poglavje 6.3.
- Uporabiti v 18 urah, kadar je shranjena pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C (to vključuje skupni čas od rekonstitucije do dokončanja infundiranja); glejte poglavje 6.3.

Odstranjevanje

- Ni posebnih zahtev za odstranjevanje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. marec 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rytelo 47 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
imotelstat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 47 mg imotelstata v obliki natrijevega imotelstata. Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 31,4 mg imotelstata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev karbonat in/ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1894/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rytelo 47 mg prašek za koncentrat
imetelstat
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

47 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rytelo 188 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
imetelstat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 188 mg imetelstata v obliki natrijevega imetelstata. Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 31,4 mg imetelstata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev karbonat in/ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1894/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rytelo 188 mg prašek za koncentrat
imetelstat
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

188 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rytelo 47 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Rytelo 188 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje imetelstat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rytelo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rytelo
3. Kako boste prejeli zdravilo Rytelo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rytelo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rytelo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rytelo vsebuje učinkovino imetelstat. Imetelstat je vrsta zdravila, ki se imenuje 'zaviralec telomeraze'.

Zdravilo Rytelo se uporablja pri odraslih z anemijo (nizkimi ravnmi rdečih krvnih celic), ki jo povzroča mielodisplastični sindromi (MDS), vrsta raka. Uporablja se za zdravljenje anemije pri bolnikih, ki potrebujejo transfuzije rdečih krvnih celic in se ne odzivajo dobro ali ne morejo prejemati zdravljenja z eritropoetinom (hormon, ki spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic).

Pri MDS kostni mozeg me proizvaja dovolj zdravih krvnih celic in kri in/ali kostni mozeg vsebujeta nenormalne celice, ki se ne razvijajo pravilno. To lahko povzroči anemijo, zaradi katere ste utrujeni ali vam primanjkuje energije.

Zdravilo Rytelo deluje tako, da blokira encim (beljakovino), imenovan 'telomeraza', ki rakavim celicam pomaga pri njihovi rasti in delitvi. S tem zaustavi rast nenormalnih rakavih celic v kostnem mozgu in vašemu kostnemu mozgu omogoča, da lahko proizvaja normalne krvne celice, zaradi česar se lahko počutite manj utrujene.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rytelo

Ne jemljite zdravila Rytelo

- če ste alergični na imetelstat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Rytelo se posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste ženska, ki lahko zanosi – glejte "Nosečnost in dojenje" ter "Plodnost" v poglavju 2;
- ste nedavno imeli reakcije, kot so večja nagnjenost k podplutbam, pogostejše krvavitve, krvavitve iz nosu, kri v urinu ali blatu ali kateri koli drugi znaki krvavitve;
- imate znake okužbe, kot so vročina, mrazenje, splošno slabo počutje, ali katere koli druge znake okužbe.

Stanje krvavitve, podplutb ali okužbe se lahko poslabša, če se vam po prejemu zdravila Rytelo prične upadati število določenih krvnih celic – glejte "Resni neželeni učinki" v poglavju 4.

Za spremljanje vaše krvne slike in določenih neželenih učinkov bosta zdravnik ali medicinska sestra:

- pred vsakim odmerkom opravila preiskave krvi,
- vsak teden po vašem prvem odmerku opravila dodatne preiskave krvi ter
- vam lahko dasta zdravila, ki bodo pomagala pri zdravljenju okužbe ali nastajanju več krvnih celic, če jih imate malo.

Med prejetjem zdravila Rytelo ali kmalu po tem lahko pride do neželenih učinkov, imenovanih '**reakcije, povezane z infuzijo**'. Te reakcije so lahko blage do hude. Za preprečevanje teh reakcij boste prejeli zdravila vsaj 30 minut pred prejetjem zdravila Rytelo in vsaj še eno uro zatem vas bodo pozorno spremljali.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se vam pojavijo znaki z infuzijo povezane reakcije, vključno z nizkim ali zelo visokim krvnim tlakom, nenadno zasoplostjo, pomanjkanjem energije, splošnim slabim počutjem, glavobolom, siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanjem, drisko, neobičajnim močnim potenjem, srbečo ali pordelo kožo, otekanjem, vročino ali bolečino v nekaterih delih telesa (kot je bolečina v prsnem košu, želodcu, sklepih, hrbtu ali kosteh) – glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki".

Otroci in mladostniki

Zdravila Rytelo se ne sme dati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni namreč znano, ali je to zdravilo varno za uporabo pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Rytelo

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, je pomembno, da obvestite zdravnika, preden začnete zdravljenje z zdravilom Rytelo.

- **Plodnost**

Imetelstat **ni priporočljiv** med nosečnostjo in pri ženskah, ki lahko zanosijo, vendar ne uporabljajo kontracepcije.

Pri ženskah, ki lahko zanosijo, je priporočljivo, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo (zaščito pred nosečnostjo) med zdravljenjem z zdravilom Rytelo in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku. Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro o najboljši kontracepciji za vas za preprečevanje nosečnosti. **Takoj obvestite zdravnika**, če med zdravljenjem z zdravilom Rytelo zanosite ali menite, da ste noseči. Zdravnik ali medicinska sestra bosta pred začetkom zdravljenja pri vas opravila test nosečnosti, da potrdita, da niste noseči.

- **Dojenje**

Ni znano, ali se imetelstat izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Rytelo in še 1 teden po zadnjem odmerku **ne dojite**.

Plodnost

Zdravilo Rytelo lahko zmanjša plodnost pri ženskah. Če ste ženska, to pomeni, da lahko med zdravljenjem s tem zdravilom ali po njem težje zanosite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Rytelo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja, uporabe orodij in upravljanja strojev. Ne upravljajte vozil, ne kolesarite, ne uporabljajte nobenega orodja in ne upravljajte strojev, če ste utrujeni ali šibki ali imate kakršne koli simptome, ki bi lahko vplivali na vašo sposobnost izvajanja teh opravil, dokler simptomi ne izzvenijo – glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki".

Zdravilo Rytelo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 35 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v vsakem odmerku (odmerek za bolnika, ki tehta 80 kg). To je enako približno 1,8 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako boste prejeli zdravilo Rytelo

Zdravilo Rytelo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra, ki imata izkušnje z zdravljenjem krvnih bolezni.

Kako se daje zdravilo Rytelo

- To zdravilo se daje v žilo v obliki infuzije (kapalne).
- Zdravilo Rytelo se običajno daje v trajanju 2 ur.
- To zdravilo se daje vsake 4 tedne.

Koliko zdravilo Rytelo boste prejeli

Priporočeni odmerek zdravila Rytelo je 7,1 mg za vsak kilogram vaše telesne mase. Zdravnik se bo odločil, če je ta odmerek pravi za vas. Glede na vašo reakcijo na zdravilo lahko zdravnik:

- prekine in nato znova začne infundiranje s počasnejšo hitrostjo;
- odloži dajanje infuzije in jo preloži na drug dan;
- zmanjša vaš odmerek;
- ali prekine zdravljenje z zdravilom Rytelo.

Zdravnik se bo odločil, kako dolgo boste prejemali zdravljenje z zdravilom Rytelo.

Zdravila, ki jih boste dobili pred zdravljenjem z zdravilom Rytelo

Vsaj 30 minut pred vsakim odmerkom zdravila Rytelo vam bosta zdravnik ali medicinska sestra dala zdravila za zmanjšanje neželenih učinkov, ki jih povzroča infuzija (reakcije, povezane z infuzijo) – glejte poglavje 2 "Opozorila in previdnostni ukrepi" ter poglavje 4 "Možni neželeni učinki" za več informacij.

Če ste izpustili odmerek

Če ste izpustili termin za prejem odmerka zdravila Rytelo ali ga odložili, je zelo pomembno, da se ponovno naročite takoj, ko je mogoče. Z razporedom odmerjanja boste nato nadaljevali, kot vam je bilo predpisano – na vsake 4 tedne.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Rytelo, kot bi smeli

Ker vam bodo infuzijo dali usposobljeni zdravstveni delavci v zdravstveni ustanovi, preveliko odmerjanje ni verjetno. Če pa do tega pride, vas bosta zdravnik ali medicinska sestra pregledala glede neželenih učinkov.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih znakov resnih neželenih učinkov. **Morda boste potrebovali urgentno zdravljenje.**

Zelo pogosti: (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Nizke ravni krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija),
 - kar lahko vključuje naslednje simptome: večja nagnjenost k podplutbam ali večje krvavitve od pričakovanih, podplutba ali skupek krvi (hematom), daljša krvavitev zaradi ureznin, krvavitev iz nosu, krvavitev v prebavilih, kri v urinu ali blatu oziroma črno blato.
- Nizke ravni nevtrofilcev v krvi (nevtropenija),
 - kar lahko vključuje naslednje simptome: vročino, kašelj, boleče grlo, mrazenje, splošno slabo počutje oziroma katere koli druge znake okužbe.

Pogosti: (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Z infuzijo povezane reakcije (nekateri neželeni učinki se lahko pojavijo med infundiranjem ali po njem),
 - Ki so lahko resni ali pa ne in lahko vključuje enega ali več od naslednjih: nizek ali zelo visok krvni tlak, nenadna zasoplost, pomanjkanje energije, splošno slabo počutje, glavobol, siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje, driska, neobičajno močno potenje, srbeča ali pordela koža, otekanje, vročina ali bolečina v nekaterih delih telesa (kot je bolečina v prsnem košu, želodcu, sklepih, hrbtu ali kosteh).
- Okužba v krvnem obtoku (sepsa).

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov.

Zelo pogosti: (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižane ravni belih krvnih celic (levkopenija) – razvidno iz krvnih preiskav
- oslabeledost ali splošno slabo počutje s pomanjkanjem energije ali moči (astenija)
- utrujenost
- glavobol
- okužba sečil
- zvišane ravni jetrnih encimov – razvidno iz krvnih preiskav

Pogosti: (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v sklepih
- srbeča koža ali srbenje
- omedlevica
- nepravilen ali nenormalno hiter srčni utrip (atrijska fibrilacija ali atrijsko plapolanje)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rytelo

Zdravilo Rytelo bodo shranili zdravstveni delavci v bolnišnici ali zdravstveni ustanovi. Podrobnosti o shranjevanju so naslednje:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake 'EXP'.
- Neodprta viala: Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rytelo

- Učinkovina je imetelstat. Ena viala vsebuje 47 mg oziroma 188 mg imetelstata v obliki natrijevega imetelstata. Po rekonstituciji en mililiter raztopine vsebuje 31,4 mg/ml imetelstata.
- Drugi pomožni snovi sta natrijev karbonat in/ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) – glejte poglavje 2, "Zdravilo Rytelo vsebuje natrij".

Izgled zdravila Rytelo in vsebina pakiranja

Zdravilo Rytelo je bel do belkast ali rahlo rumen prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat). Zdravilo Rytelo je na voljo v viali za enkratni odmerek, ki vsebuje 47 mg ali 188 mg imetelstata.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in na škatli poleg oznake "EXP".

Navodila za pripravo, dajanje in rokovanje

Število vial za enkratni odmerek bo odvisno od telesne mase bolnika.

Zdravilo Rytelo je na voljo kot bel do belkast ali rahlo rumen liofiliziran prašek samo za intravensko infundiranje ter ga je treba pred dajanjem rekonstituirati in razredčiti.

Premedikacija in spremljanje glede morebitnih reakcij, povezanih z infuzijo

Premedikacijo je treba dati pred katerim koli odmerkom zdravila Rytelo za preprečevanje ali zmanjšanje morebitnih reakcij, povezanih z infuzijo. Bolnike je treba premedicirati z difenhidraminom (od 25 do 50 mg) in hidrokortizonom (od 100 do 200 mg) ali enakovrednimi zdravili vsaj 30 minut pred odmerjanjem zdravila Rytelo.

Bolnike je treba spremljati glede neželenih reakcij vsaj še eno uro po zaključku infundiranja. Za obvladovanje simptomov glejte poglavji 4.2 in 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Rekonstitucija

- Izračunajte odmerek zdravila Rytelo (skupni mg) glede na bolnikovo telesno maso (kg): **telesna masa** (x kg) × **odmerek** (7,1 mg/kg, razen kadar je potrebno zmanjšanje odmerka na 5,6 mg/kg ali 4,4 mg/kg).
- Določite, koliko vial zdravila Rytelo potrebujete. Za celoten odmerek boste morda potrebovali več kot 1 vialo. Ena viala zdravila Rytelo vsebuje 47 mg ali 118 mg zdravila.
- Vzemite vialo zdravila Rytelo iz hladilnika. Pustite vialo počivati 10 do 15 minut (ta čas ne sme preseči 30 minut), da se pred rekonstitucijo segrejejo na sobno temperaturo od 20 °C do 25 °C.
- Rekonstituirajte vsako vialo zdravila Rytelo skladno z jakostjo in navodili, navedenimi spodaj:
 - *Viale zdravila Rytelo 47 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*
Injicirajte 1,8 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje neposredno na liofiliziran prašek, da dobite 1,5 ml uporabnega volumna. Končna koncentracija rekonstituirane raztopine bo 31,4 mg/ml na vialo.
 - *Viale zdravila Rytelo 188 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*
Injicirajte 6,3 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje neposredno na liofiliziran prašek, da dobite 6,0 ml uporabnega volumna. Končna koncentracija rekonstituirane raztopine bo 31,4 mg/ml na vialo.

Vsaka viala vsebuje prekomerno polnjenje, da se upošteva izguba tekočine med pripravo in izvlekom rekonstituirane raztopine, zaradi česar je končna koncentracija 31,4 mg/ml, navedena zgoraj.

- Da preprečite penjenje, vsako vialo nežno vrtinčite, dokler prašek ni popolnoma rekonstituiran (ne dlje kot 15 minut). Ne stresajte.
- Pred redčenjem vizualno preglejte rekonstituirano raztopino glede večjih delcev in obarvanja. Rekonstituirana raztopina v vsaki viali mora biti bistra do rahlo motna raztopina, praktično brez vidnih kontaminantov, trdnih in/ali drugih delcev. Ne uporabite, če vidite obarvanje ali delce.
- Rekonstituirano raztopino takoj uporabite za pripravo razredčene raztopine zdravila Rytelo v infuzijski vreči.

Redčenje

- Izračunajte volumen rekonstituirane raztopine, potrebne za bolnika, glede na bolnikovo telesno maso.

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{telesna masa (x kg)} \times \text{odmerek (7,1 mg/kg, razen kadar je potrebno zmanjšanje odmerka na 5,6 mg/kg ali 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentracija rekonstituirane raztopine)}}$$

- Dodajte potrebni volumen rekonstituirane raztopine v 500 ml infuzijsko vrečo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Zavržite vso odvečno tekočino, ki je ostala v viali(ah) in ki je ne potrebujete za doseganje potrebnega odmerka.
- Nežno zasučite infuzijsko vrečo vsaj 5-krat, da zagotovite, da je rekonstituirana raztopina dobro zmešana. Ne stresajte infuzijske vrečke pred dajanjem.

Shranjevanje razredčene raztopine

- Uporabiti v 48 urah, kadar je shranjena v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (to vključuje skupni čas od rekonstitucije do dokončanja infundiranja).
- Uporabiti v 18 urah, kadar je shranjena pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C (to vključuje skupni čas od rekonstitucije do dokončanja infundiranja).
- Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C oziroma za 18 ur pri temperaturi od 20 °C do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo, ki normalno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje izvedena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Način uporabe

- Razredčeno raztopino dajte v obliki intravenske infuzije v trajanju 2 ur (tj. 250 ml/h). Ne dajajte v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.
- Za zmanjšanja hitrosti, ki so lahko potrebna zaradi reakcij, povezanih z infuzijo, glejte spodaj in poglavje 4.2, preglednico 3 v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Prilagajanja dajanja odmerka pri reakcijah, povezanih z infuzijo

Neželeni učinek	Stopnja resnosti ^a	Pojav	Prilagoditev zdravljenja
Z infuzijo povezane reakcije (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavji 4.4 in 4.8)	stopnja 2 ali 3	prvi in drugi	- Prekinite infundiranje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo ali se njihova jakost ne zmanjša na stopnjo 1^a. - Ponovno začnite infundiranje, pri čemer naj bo hitrost infundiranja 50 % tiste, ki ste jo dajali pred neželenimi učinki (tj. 125 ml/h).

stopnja 1: blaga; stopnja 2: zmerna; stopnja 3: huda

Odstranjevanje

- Ni posebnih zahtev za odstranjevanje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.