

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rytelo 47 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Rytelo 188 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rytelo 47 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera imetelstat sodowy w ilości odpowiadającej 47 mg imetelstatu.
Po rozpuszczeniu jeden ml roztworu zawiera 31,4 mg imetelstatu.

Rytelo 188 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera imetelstat sodowy w ilości odpowiadającej 188 mg imetelstatu.
Po rozpuszczeniu jeden ml roztworu zawiera 31,4 mg imetelstatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały, prawie biały lub lekko żółty liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rytelo jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Rytelo należy podawać i monitorować pod nadzorem lekarzy i fachowego personelu medycznego, którzy mają doświadczenie w zakresie leczenia chorób hematologicznych.

Przed podaniem każdej dawki zaleca się przeprowadzenie pełnej morfologii krwi i prób wątrobowych. Ponadto zaleca się cotygodniową morfologię krwi po podaniu pierwszych dwóch dawek (patrz punkt 4.4).

Przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Rytelo u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciąży (patrz punkt 4.6).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rytelo to 7,1 mg/kg masy ciała podawana w infuzji dożylniej co 4 tygodnie. Podawanie produktu leczniczego Rytelo należy przerwać, jeśli u pacjentów po 24 tygodniach leczenia (6 dawek) nie wystąpi zmniejszenie obciążenia przetoczeniami krwinek czerwonych lub jeśli w dowolnym czasie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności.

Premedykacja w przypadku potencjalnych reakcji związanych z infuzją

Pacjenci powinni otrzymać premedykację obejmującą difenhydraminę (od 25 mg do 50 mg) i hydrokortyzon (od 100 mg do 200 mg) lub odpowiednik, co najmniej 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Rytelo. Przed podaniem jakichkolwiek dawek produktu Rytelo należy podać premedykację, aby zmniejszyć potencjalne reakcje związane z infuzją lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawki

Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku wszystkich działań niepożądanych III i IV stopnia podano w tabeli 1.

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych III i IV stopnia może wymagać opóźnienia podania dawki, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia i przedstawiono je w tabeli 2, tabeli 3 i tabeli 4. Leczenie produktem leczniczym Rytelo należy trwale przerwać, jeśli pacjent nie toleruje najmniejszej dawki wynoszącej 4,4 mg/kg mc.

Tabela 1: Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku wszystkich działań niepożądanych III i IV stopnia

Zmniejszenie dawki	Obecna dawka	Zmniejszona dawka
Pierwsze zmniejszenie dawki	7,1 mg/kg mc.	5,6 mg/kg mc.
Drugie zmniejszenie dawki	5,6 mg/kg mc.	4,4 mg/kg mc.

Hematologiczne działania niepożądane III i IV stopnia

Należy opóźnić podanie produktu leczniczego Rytelo, jeśli bezwzględna liczba neutrofili jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż $50 \times 10^9/l$. Należy zmodyfikować dawkę zgodnie z opisem w tabeli 2.

Tabela 2: Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych III i IV stopnia

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ^{a, b}	Występowanie	Modyfikacja leczenia
Malopłytkowość (patrz punkt 4.4 i 4.8)	III stopnia	Pierwsze	- Opóźnić leczenie do czasu uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. - Wznowić podawanie na tym samym poziomie dawki.
		Drugie i trzecie	- Opóźnić leczenie do czasu uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. - Wznowić podawanie w dawce na następnym niższym poziomie.
	IV stopnia	Pierwsze i drugie	- Opóźnić leczenie do czasu uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. - Wznowić podawanie w dawce na następnym niższym poziomie.
Neutropenia (patrz punkt 4.4 i 4.8)	III stopnia	Pierwsze	- Opóźnić leczenie do czasu uzyskania bezwzględnej liczby neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$. - Wznowić podawanie na tym samym poziomie dawki.
		Drugie i trzecie	- Opóźnić leczenie do czasu uzyskania bezwzględnej liczby neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$. - Wznowić podawanie w dawce na następnym niższym poziomie.
	IV stopnia	Pierwsze i drugie	- Opóźnić leczenie do czasu uzyskania bezwzględnej liczby neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$. - Wznowić podawanie w dawce na następnym niższym poziomie.

^a Stopień nasilenia w skali oceny Wspólnych Kryteriów Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute (NCI)), w wersji 4.03.

^b III stopnia, ciężkie; IV stopnia, zagrażające życiu.

Niehematologiczne działania niepożądane

Modyfikacje podawanej dawki w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją opisano w tabeli 3.

Tabela 3: Modyfikacje podawanej dawki w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ^{a, b}	Występowanie	Modyfikacja leczenia
Reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4 i 4.8)	II lub III stopnia	Pierwsze i drugie	- Przerwać infuzję aż do ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do I stopnia^b. - Wznović podawanie infuzji przy szybkości infuzji wynoszącej 50% infuzji podawanej przed wystąpieniem działań niepożądanych (tj. 125 ml/h).
		Trzecie	- W przypadku reakcji II stopnia przerwać infuzję. Można wznowić na kolejnym poziomie dawki. - W przypadku reakcji III stopnia przerwać leczenie.
	IV stopnia	Pierwsze	- Przerwać infuzję. - Podawać leczenie wspomagające, jeśli właściwe, i przerwać leczenie.

^a Nasilenie w skali oceny CTCAE NCI, w wersji 4.03.

^b I stopnia: łagodne, II stopnia: umiarkowane, III stopnia: ciężkie; IV stopnia: zagrażające życiu.

Modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych, w tym podwyższonych wyników prób wątrobowych, opisano w tabeli 4.

Tabela 4: Zmiany dawki w przypadku niehematologicznych reakcji niepożądanych

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ^{a, b}	Występowanie	Modyfikacja leczenia
Inne reakcje niepożądane powodowane przez lek, w tym zwiększone wartości wyników prób wątrobowych (patrz punkt 4.8)	III lub IV stopnia	Pierwsze i drugie	- Opóźnić leczenie do czasu zmniejszenia reakcji niepożądanych do I stopnia^b lub stopnia obecnego na początku badania. - Wznović podawanie w dawce na następnym niższym poziomie.

^a Nasilenie w skali oceny CTCAE NCI, w wersji 4.03.

^b I stopnia, łagodne, III stopnia, ciężkie; IV stopnia, zagrażające życiu.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia zaplanowanego podania dawki należy jak najszybciej podać pacjentowi produkt leczniczy Rytelo, a następnie kontynuować podawanie zgodnie z zaleceniami, przy zachowaniu odstępów czterotygodniowych między dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCL] od 30 do < 90 ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki. Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL od 15 do < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek, aby potwierdzić zalecenia dotyczące dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych (bilirubina całkowita $\leq$ górna granica normy [GGN] i aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] > GGN lub bilirubina całkowita od > 1 do 1,5 x GGN (I stopień) i dowolny wynik AspAT), lub bilirubina całkowita > 1,5 x do 3 x GGN (II stopień) i dowolny wynik AspAT). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych (bilirubina całkowita > 3 x GGN (III stopień) i dowolny wynik AspAT), aby potwierdzić zalecenia dotyczące dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rytelo u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni życia do poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Brak istotnego stosowania produktu leczniczego Rytelo u dzieci w wieku poniżej 28 dni życia.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Rytelo jest przeznaczony do podania dożylnego.

Produkt Rytelo jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt Rytelo musi być poddany rekonstytucji i rozcieńczony przy użyciu techniki aseptycznej pod nadzorem fachowego personelu medycznego przed podaniem w infuzji dożylniej.

Infuzję dożylną należy podawać przez 2 godziny (tj. 250 ml/h). Aby uzyskać informacje na temat zmniejszonych szybkości infuzji, które mogą być konieczne z powodu reakcji związanych z infuzją, patrz tabela 3 w punkcie 4.2. Nie podawać produktu w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Małopłytkowość

Podczas leczenia produktem Rytelo zgłaszano występowanie małopłytkowości, w tym nowej lub nasilającej się małopłytkowości III lub IV stopnia (patrz punkt 4.8). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu Rytelo, co tydzień po podaniu pierwszych dwóch dawek, a także w przypadku małopłytkowości III lub IV stopnia lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W ramach środków ostrożności pacjentów z małopłytkowością III lub IV stopnia należy monitorować pod kątem występowania krwawień. Jeśli klinicznie właściwe, należy ocenić konieczność przetoczeń płytek krwi. Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wszelkich objawów przedmiotowych

i podmiotowych zasinień lub krwawień. Podanie następnej dawki należy opóźnić i wznowić w tej samej lub zmniejszonej dawce, zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Neutropenia

Podczas leczenia produktem Rytelo zgłaszano występowanie neutropenii, w tym nowej lub nasilającej się neutropenii III lub IV stopnia (patrz punkt 4.8) i gorączki neutropenicznej. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu Rytelo, co tydzień po podaniu pierwszych dwóch dawek, a także w przypadku neutropenii III lub IV stopnia. W ramach środków ostrożności pacjentów z neutropenią III lub IV stopnia należy monitorować pod kątem występowania zakażeń, w tym sepsy. Czynniki stymulujące tworzenie się kolonii granulocytów i terapie przeciwwzakazne powinny być podawane zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych neutropenii, takich jak gorączka lub zakażenie. Podanie następnej dawki należy opóźnić i wznowić w tej samej lub zmniejszonej dawce, zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z infuzją

Podczas leczenia produktem Rytelo zgłaszano reakcje związane z infuzją i były one zazwyczaj łagodne lub umiarkowane (patrz punkt 4.8). Najczęstszymi objawami były ból głowy i ból pleców. Inne warte uwagi reakcje niepożądane obejmowały reakcje III stopnia: niedociśnienie, nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy i ból w klatce piersiowej z przyczyn niekardiologicznych. Zwykle reakcje związane z infuzją występowały u pacjentów w trakcie infuzji lub krótko po zakończeniu infuzji.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, pacjenci powinni otrzymać premedykację co najmniej na 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Rytelo (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu infuzji.

W przypadku objawów reakcji związanych z infuzją należy stosować leczenie podtrzymujące i rozważyć przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji lub przerwanie leczenia w zależności od nasilenia i częstości występowania zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Działanie toksyczne na zarodek i płód

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach wiadomo, że produkt leczniczy Rytelo może powodować szkodliwe działanie dla zarodka/płodu po podaniu kobiecie w ciąży. Podawanie imetelstatu ciężarnym myszom i królikom w okresie organogenezy powodowało śmiertelność zarodków i płodów przy ekspozycji matki ($AUC \geq 3,4$ -krotnie większej niż ekspozycja u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

Kobiety w ciąży powinny być informowane o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rytelo oraz przez co najmniej 1 tydzień od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Rytelo (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Produkt leczniczy zawiera 35 mg sodu (biorąc pod uwagę dawkę dla pacjenta ważącego 80 kg) na dawkę, co odpowiada około 1,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dodatkowy sód będzie wprowadzany z roztworem zawierającym sód stosowanym do przygotowania do podania (patrz punkt 6.6). Należy to uwzględnić w odniesieniu do całkowitego dobowego spożycia przez pacjenta sodu pochodzącego ze wszystkich źródeł.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u ludzi (patrz punkt 5.2).

In vitro imetelstat jest inhibitorem BCRP, OAT1, OATP1B1 i OATP1B3 w stężeniach podobnych do tych osiąganych w dniu podania imetelstatu. Ryzyko interakcji, powodującej zwiększone stężenia w osoczu podawanego jednocześnie substratu, zmniejsza się wraz z szybko zmniejszającym się stężeniem imetelstatu w osoczu i prawdopodobnie nie ma znaczenia w kolejnych dniach odstępu między dawkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Rytelo należy przeprowadzić test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.2).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rytelo oraz przez co najmniej 1 tydzień od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Rytelo.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania imetelstatu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że imetelstat może powodować poronienia zarodka lub płodu (patrz punkt 5.3). Imetelstat nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy imetelstat przenika do mleka ludzkiego.

Brak danych klinicznych dotyczących obecności imetelstatu w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. W związku z możliwością wystąpienia reakcji niepożądanych u dzieci karmionych piersią, należy doradzić kobietom przerwanie karmienia piersią w okresie leczenia produktem leczniczym Rytelo i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Na podstawie wyników uzyskanych u zwierząt wiadomo, że imetelstat może upośledzać płodność u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3). Brak jest dostępnych danych z badań prowadzonych z udziałem ludzi dotyczących wpływu imetelstatu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rytelo może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność do reagowania podczas wykonywania tych zadań może być osłabiona z powodu potencjalnych skutków astenii i reakcji związanych z infuzją, takich jak złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej i przełom nadciśnieniowy po podaniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu ustąpienia objawów wpływających na ich zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Rytelo należały: małopłytkowość (94%), leukopenia (93%), neutropenia (92%), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) podwyższona (48%), aminotransferaza alaninowa (AlAT) podwyższona (42%), fosfataza alkaliczna (ALP) podwyższona (41%), astenia (26%) i ból głowy (16%).

Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych (stopnia $\geq$ III) należały: neutropenia (69%) i małopłytkowość (63%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: sepsa (1,7%), zakażenie układu moczowego (1,7%), migotanie przedsionków (1,1%), krwotok z żyłaków przełyku (1,1%), omdlenie (1,1%) i małopłytkowość (1,1%).

Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 13%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były małopłytkowość (6,3%) i neutropenia (6,3%).

Częstość zmniejszenia dawki lub opóźnienia podania dawki z powodu działań niepożądanych wynosi 65%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia były neutropenia (51%) i małopłytkowość (45%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych jest oparta na zbiorczych danych z badań klinicznych z udziałem 175 pacjentów z MDS niskiego lub średniego-1 ryzyka, niedokrwistością zależną od przetoczeń i u których występowały nawroty lub oporność lub którzy nie kwalifikowali się do leczenia lekami stymulującymi erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agents, ESA), lub byli leczeni imetelstatem w zalecanej dawce. Mediana okresu leczenia pacjentów produktem Rytelo wynosiła 7,8 miesiąca.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania w obrębie każdej klasy układów i narządów, przy czym najczęstsze działania niepożądane wymieniono jako pierwsze. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane u pacjentów z MDS niskiego lub średniego-1 ryzyka i leczonych produktem Rytelo w badaniu II i III fazy MDS3001

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Wszystkie stopnie (N = 175)	≥ III stopnia (N = 175)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego ^a	Bardzo często	12%	2,3%
	Sepsa ^b	Często	4,0%	4,0%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość ^c	Bardzo często	94%	63%
	Neutropenia ^c	Bardzo często	92%	69%
	Leukopenia ^c	Bardzo często	93%	56%
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje związane z infuzją ^d	Często	8,6%	3,4%
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	16%	1,7%
	Omdlenie ^e	Często	4,6%	1,7%
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków ^f	Często	3,4%	1,1%
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak	Często	5,7%	0,6%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Często	5,1%	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwawienie z przewodu pokarmowego ^g	Często	6,3%	1,7%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Aminotransferaza asparaginianowa podwyższona ^c	Bardzo często	48%	2,3%
	Aminotransferaza alaninowa podwyższona ^c	Bardzo często	42%	4,0%
	Fosfataza zasadowa podwyższona ^c	Bardzo często	41%	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	5,1%	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często	6,9%	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Hematuria	Często	4,6%	1,1%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia ^h	Bardzo często	26%	0,6%

^a Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg moczowych Escherichia i zapalenie pęcherza moczowego.

^b Sepsa obejmuje sepsę, sepsę wywołaną przez enterokoki, sepsę wywołaną przez Escherichia, sepsę neutropeniczną i urosepsę.

^c Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi), neutropenia (zmniejszenie liczby neutrofilów), leukopenia (zmniejszenie liczby białych krwinek), AspAT podwyższony, ALP podwyższona i AlAT podwyższony są oparte na wartościach laboratoryjnych.

^d Reakcje związane z infuzją obejmują ból brzucha, ból w górnej części jamy brzusznej, ból stawów, astenię, ból pleców, ból kości, ból w klatce piersiowej, biegunkę, dyskomfort, duszność, rumień, uderzenia gorąca, ból głowy, nadpotliwość, nadciśnienie tętnicze, przełom nadciśnieniowy, niedociśnienie, chorobę, złe samopoczucie, nudności, niesercowy ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, rumień dłoniowy, świąd, gorączkę, ból kręgosłupa, pokrzywkę i wymioty. Uwzględniono jedynie zdarzenia uznane za związane z reakcjami związanymi z infuzją.

^e Omdlenie obejmuje utratę świadomości, stan przedomdleniowy i omdlenie.

^f Migotanie przedsionków obejmuje migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków.

^g Krwawienie z przewodu pokarmowego obejmuje krwotok z odbytu, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, krwotok z hemoroidów, krwotok z jelit, krwotok z odbytu i krwotok z żyłaków przełyku.

^h Astenia obejmuje astenię i męczliwość.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Małopłytkowość

Małopłytkowość wystąpiła u 94,3% pacjentów otrzymujących imetelstat. Częstość występowania małopłytkowości III lub IV stopnia wynosiła 62,9%. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzeń $\geq$ III stopnia wynosiła 5 (zakres: 1,7, 89,7) tygodni. Mediana czasu trwania zdarzeń małopłytkowości $\geq$ III stopnia wynosiła 1,4 (zakres: 0,1, 15,0) tygodnia (patrz punkty 4.2 i 4.4). Małopłytkowość (działania niepożądane związane z lekiem, niezależnie od stopnia) prowadziła do zmniejszenia dawki lub opóźnienia cyklu odpowiednio u 24,6% i 44,6% pacjentów. U 6,3% pacjentów całkowicie odstawiono leczenie.

Neutropenia

Neutropenia wystąpiła u 92,0% pacjentów otrzymujących imetelstat. Częstość występowania neutropenii III lub IV stopnia wynosiła 69,1%. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzeń $\geq$ III stopnia wynosiła 4,3 (zakres: 1,0; 118,6) tygodnia. Mediana czasu trwania zdarzeń neutropenii $\geq$ III stopnia wynosiła 2,0 (zakres: 0,0; 16,7) tygodnie (patrz punkty 4.2 i 4.4). Neutropenia (działania niepożądane związane z lekiem, niezależnie od stopnia) prowadziła do zmniejszenia dawki lub opóźnienia cyklu odpowiednio u 36,6% i 50,3% pacjentów. U 6,3% pacjentów całkowicie odstawiono leczenie.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 8,6% pacjentów otrzymujących imetelstat. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją III lub IV stopnia wynosiła 3,4%. Nasilenie reakcji związanych z infuzją było zwykle łagodne lub umiarkowane. Najczęstsze reakcje związane z infuzją obejmowały ból głowy (3,4%) i ból pleców (2,3%). Inne warte uwagi reakcje związane z infuzją obejmowały zdarzenia III stopnia: niedociśnienie (0,6%), nadciśnienie (0,6%), przełom nadciśnieniowy (0,6%) i niesercowy ból w klatce piersiowej (0,6%). Reakcje związane z infuzją zwykle występowały w trakcie lub krótko po zakończeniu infuzji (patrz punkty 4.2 i 4.4). Reakcje związane z infuzją prowadziły do zmniejszenia dawki lub opóźnienia cyklu u 0,6% pacjentów lub przejściowego przerwania lub odstawienia infuzji u 5,7% pacjentów. U 0,6% pacjentów całkowicie odstawiono leczenie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększenia aktywności AspAT, AlAT i ALP wystąpiły odpowiednio u 48,0%, 41,7% i 41,1% pacjentów otrzymujących imetelstat. Częstość występowania zdarzeń III lub IV stopnia wynosiła odpowiednio 2,3%, 4,0% i 0%. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzeń $\geq$ III stopnia wynosiła 30,4 (zakres: 25,9; 63,1) tygodnia w przypadku podwyższonego AspAT i 32,0 (zakres: 1,0; 84,1) tygodnia w przypadku podwyższonego AlAT. Mediana czasu trwania zdarzeń $\geq$ III stopnia wynosiła 1,2 (zakres: 0,4; 2,4) tygodnia w przypadku podwyższonego AspAT i 1,5 (zakres: 0,7; 4,0) tygodnia w przypadku podwyższonego AlAT. Zdarzenia (zdarzenia niepożądane związane z lekiem, niezależnie od stopnia) prowadziły do opóźnienia cyklu u 1,7% pacjentów w przypadku podwyższonego AspAT i 0,6% w przypadku podwyższonego AlAT. Żadne zdarzenie nie spowodowało przerwania leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania lub niewłaściwego podania (np. szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa) pacjentów należy monitorować pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a także stosować odpowiednie leczenie objawowe i standardowe leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX80.

Mechanizm działania

Imetelstat jest oligonukleotydowym inhibitorem telomerazy, który wiąże się z obszarem matrycowym składnika RNA ludzkiej telomerazy (hTR), zapobiegając wiązaniu telomerów.

Wiadomo, że aktywność telomerazy i ekspresja RNA odwrotnej transkryptazy telomerazy ludzkiej (hTERT) są znacznie częstsze w MDS i złośliwych komórkach macierzystych i progenitorowych. Leczenie imetelstatem prowadzi do zmniejszenia długości telomerów, hamowania proliferacji komórek macierzystych i progenitorowych oraz indukcji apoptotycznej śmierci komórek, co prowadzi do zmniejszenia liczby złośliwych klonów.

Działanie farmakodynamiczne

Immunogenność

Podczas leczenia imetelstatem w zalecanej dawce u 17% uczestników badania wykryto przeciwciała przeciwekowe (ang. anti-drug antibodies, ADA). Chociaż dane nadal są ograniczone, nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność imetelstatu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (MDS3001) z udziałem 178 dorosłych pacjentów włączonych do badania z MDS niskiego lub średniego-1 ryzyka zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Systemu Oceny Prognostycznej (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS), którzy byli zależni od przetoczeń (wymagający przetoczeń ≥ 4 jednostek czerwonych krwinek (RBC) w okresie 8 tygodni podczas 16 tygodni poprzedzających randomizację). Rozpoznanie MDS w celu włączenia do badania zostało oparte na klasyfikacji WHO z 2008 roku. U pacjentów kwalifikujących się do udziału w badaniu wymagany był brak odpowiedzi lub utrata odpowiedzi, lub pacjenci nie mogli kwalifikować się do leczenia lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) i mieli bezwzględną liczbę neutrofilów $1,5 \times 10^9/l$ lub większą oraz liczbę płytek krwi wynoszącą $75 \times 10^9/l$ lub większą. Pacjenci nie kwalifikowali się do leczenia, jeśli mieli nieprawidłowość cytogenetyczną delecji 5q (del5q) lub otrzymywali wcześniejsze leczenie lenalidomidem lub lekami hipometylującymi.

Uczestnicy byli randomizowani w stosunku 2:1, aby otrzymać dożylną infuzję imetelstatu (n = 118) 7,1 mg/kg mc. lub placebo (n = 60) podawaną przez 2 godziny co 4 tygodnie do wystąpienia progresji choroby, ciężkiej toksyczności lub wycofania uczestnika z badania. Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego obciążenia przetoczeniami czerwonych krwinek oraz grupy ryzyka zgodnie z kryteriami IPSS. Przed podaniem leku pacjenci otrzymywali leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy w celu złagodzenia reakcji związanych z infuzją. Opóźnienia w podaniu dawki lub zmniejszenie dawki w przypadku toksyczności III lub IV stopnia obserwowane w czasie planowego podania następnej dawki oceniano zgodnie z określonymi modyfikacjami dawki (patrz punkt 4.2). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie wspomagające, które obejmowało przetoczenie czerwonych krwinek.

Spośród 178 pacjentów włączonych do badania 62% to mężczyźni, a 80% było rasy białej. Mediana wieku wynosiła 72 lata (zakres: od 39 do 87 lat) z 20% (36/178) pacjentów w wieku < 65 lat, 47% (84/178) w wieku od ≥ 65 do < 75 lat i 33% (58/178) w wieku ≥ 75 lat. Łącznie 118 pacjentów otrzymywało imetelstat przez medianę czasu wynoszącą 7,8 miesiąca (zakres: od 0,03 do 32,5 miesiąca), a 59 pacjentów otrzymywało placebo przez medianę czasu wynoszącą 6,5 miesiąca (zakres: od 0,03 do 26,7 miesiąca). Mediana okresu obserwacji wynosiła 19,5 miesiąca (zakres: od 1,4 do 36,2) w grupie imetelstatu i 17,5 miesiąca (zakres: od 0,7 do 34,3) w grupie placebo. Główną charakterystykę choroby na początku badania w populacji skuteczności przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6: Charakterystyka choroby na początku badania u pacjentów z MDS w badaniu III fazy MDS3001

Charakterystyka choroby	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Czas, który upłynął od pierwszego rozpoznania		
Mediana w latach	3,5	2,8
Ocena stanu pacjenta według klasyfikacji ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: bezobjawowy	42 (35,6)	21 (35)
1: z objawami w pełni mobilny	70 (59,3)	39 (65)
2: z objawami, pozostaje w łóżku krócej niż przez 50% doby	6 (5,1)	0
Klasyfikacja ryzyka IPSS, n (%)		
Małe	80 (67,8)	39 (65)
Średnie-1	38 (32,2)	21 (35)
Obciążenie wcześniejszymi przetoczeniami krwinek czerwonych (RBC)^a, n (%)		
Od 4 do 6 jednostek	62 (52,5)	33 (55)
> 6 jednostek	56 (47,5)	27 (45)
Klasyfikacja WHO (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Brak	1 (0,8)	0
Początkowe stężenie erytropoetyny (EPO), n (%)		
≤ 500 mj/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mj/ml	26 (22)	22 (36,7)
Brak	5 (4,2)	2 (3,3)
Wcześniejsze stosowanie ESA, n (%)		
Tak	108 (91,5)	52 (86,7)
Nie	10 (8,5)	8 (13,3)

Skróty: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ESA = środek stymulujący erytropoezę; IPSS = International Prognostic Scoring System; MDS = zespoły mielodysplastyczne; RS⁺ = dodatni w zakresie syderoblastów pierścieniowatych; RS⁻ = ujemny w zakresie syderoblastów pierścieniowatych; WHO = Światowa Organizacja Zdrowia.

^a Wcześniejsze obciążenie przetoczeniem czerwonych krwinek definiuje się jako maksymalną liczbę jednostek czerwonych krwinek przetoczonych w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed randomizacją.

^b RS⁺ obejmuje: oporną na leczenie niedokrwistość z syderoblastami pierścieniowatymi (RAR)/ oporną cytopenią z dysplazją wieloliniową i ≥ 15% syderoblastami pierścieniowatymi (RCMD-RS).

^c RS- obejmuje: inne.

Skuteczność określono na podstawie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli 8 tygodni i 24 tygodnie niezależności od przetoczenia czerwonych krwinek (ang. red blood cell transfusion independence, RBC-TI). RBC-TI przedstawiono jako brak przetoczeń czerwonych krwinek odpowiednio podczas okresu dowolnych kolejnych 8 tygodni (56 dni) oraz w okresie dowolnych kolejnych 24 tygodni (168 dni) bez względu na przerwanie leczenia lub stosowanie późniejszej terapii przeciwnowotworowej (strategia zasad leczenia). Wyniki badania skuteczności przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7: Wyniki skuteczności w badaniu III fazy MDS3001

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Odsetek ≥ 8-tygodniowego RBC-TI w pierwszych 24 tygodniach ^a		
≥ 8-tygodniowa RBC-TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95% CI w przypadku odsetka odpowiedzi (%) ^b	(22,4, 39,7)	(3,8, 20,5)
% Różnica (95% CI) ^c	20,5 (6,8, 31,5)	
Wartość <i>p</i> ^d	0,002	
Odsetek ≥ 24-tygodniowa RBC-TI w pierwszych 48 tygodniach ^a		
≥ 24-tygodniowego RBC-TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95% CI w przypadku odsetka odpowiedzi (%) ^b	(17,9, 34,3)	(0,4, 11,5)
% Różnica (95% CI) ^c	22,1 (10,3, 31,5)	
Wartość <i>p</i> ^d	<0.001	

CI = przedział ufności; RBC = czerwone krwinki; TI = niezależność od przetoczeń.

^a TI (ang. transfusion independence, niezależność od przetoczeń) bez względu na przerwanie leczenia lub stosowanie późniejszej terapii przeciwnowotworowej (strategia zasad leczenia).

^b 95% CI dla wskaźnika odpowiedzi na podstawie przedziału ufności Exact Clopper-Pearson.

^c 95% CI dla różnicy na podstawie metody oceny Wilsona.

^d Wartość p jest oparta na teście Cochrańa Mantela-Haenszela stratyfikowanym według wcześniejszego obciążenia przetoczeniami czerwonych krwinek (≤ 6 w porównaniu do > 6 jednostek czerwonych krwinek) i grupy ryzyka IPSS (małe w porównaniu do średniego-1).

Mediana czasu trwania $\geq$ 8-tygodniowego RBC-TI wynosiła 51,6 tygodni, a mediana wzrostu stężenia hemoglobiny (Hb) w najdłuższym okresie RBC-TI wynosiła 3,55 g/dl u pacjentów z odpowiedzią na leczenie imetelstatem.

Wpływ imetelstatu na RBC-TI przez ≥ 8 tygodni był spójny we wszystkich klinicznie istotnych podgrupach charakterystycznych dla choroby, w tym u pacjentów bez syderoblastów pierścieniowatych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rytelo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, w tym młodzieńczej białaczki mielomonocytowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Imetelstat jest podawany w infuzji dożylniej. Nie przeprowadzono badań dotyczących innych dróg podawania.

U pacjentów z MDS otrzymujących dożylną infuzję 7,1 mg/kg mc. imetelstatu w ciągu 2 godzin średnie geometryczne (współczynnik zmienności [CV] %) maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu wynosiło 89,5 mcg/ml (27,3%) przy maksymalnych stężeniach obserwowanych pod koniec infuzji. Na podstawie wartości C_{max} wiadomo, że imetelstat nie kumuluje się u pacjentów z MDS między cyklami leczenia po podaniu co cztery tygodnie.

Dystrybucja

Wiązanie imetelstatu z białkami osocza ludzkiego wynosiło 94%.

Metabolizm

Imetelstat jest prawdopodobnie metabolizowany przez nukleazy w tkance na mniejsze fragmenty.

Eliminacja

Średni geometryczny (CV%) pozorny okres półtrwania imetelstatu w osoczu wynosi około 4,9 godziny (43,2%) u pacjentów z MDS po podaniu dawki 7,1 mg/kg mc.

Liniiowość lub nieliniiowość

Wartość AUC_{0-24h} imetelstatu w osoczu zwiększa się bardziej niż proporcjonalnie do podanej dawki w zakresie od 0,4 do 11,0 mg/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych istotnych danych do oceny farmakokinetyki imetelstatu w szczególnych grupach pacjentów.

Wśród pacjentów z MDS, którzy otrzymali imetelstat w badaniu MDS3001, na podstawie prób wątrobowych (NCI-ODWG), 31 pacjentów miało umiarkowane nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (bilirubina całkowita $\leq$ GGN i AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>$ 1 x do 1,5 x GGN (I stopień) i dowolny wynik AspAT), 17 uczestników miało umiarkowane nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (bilirubina całkowita $>$ 1,5 x do 3 x GGN (II stopień) i dowolny wynik AspAT), a 2 uczestników miało poważnie nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (bilirubina całkowita $>$ 3 x GGN (III stopień) i dowolny wynik AspAT).

Na podstawie klirensu kreatyniny (CrCL) u 42 pacjentów stwierdzono łagodne zaburzenia czynności nerek (CrCL od 60 ml/min do $<$ 90 ml/min), u 39 pacjentów umiarkowane zaburzenia czynności nerek (CrCL od 30 ml/min do $<$ 60 ml/min), a u jednej osoby ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCL od 15 ml/min do $<$ 30 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

W 6-miesięcznych badaniach na myszach i 9-miesięcznych badaniach na małpach obserwowano związane z wielkością dawki zwiększenie masy wątroby i nerek. Analiza mikroskopowa wykazała łagodne lub umiarkowane zmiany w wątrobie (ogniska komórek zapalnych, zwiększenie stężenia komórek Kupffera, odkładanie się pigmentu, teleangiektaza) i zmiany w nerkach (mezangialne poszerzenie, kłębuszkowe zapalenie/stwardnienie nerek, odkładanie śródmiąższowe, krwotok z kanalików nerkowych, wałeczki białkowe). Zmiany te w pełni ustąpiły lub ich nasilenie uległo zmniejszeniu po okresie od 8 do 14 tygodni, w którym nie podawano leczenia. Nie stwierdzono istotnych zmian w parametrach czynności wątroby lub nerek. W tych badaniach zidentyfikowano stężenie niepowodujące żadnych działań niepożądanych (ang. no observed adverse effect level, NOAEL) u myszy i największą dawkę, która nie powoduje ciężkich działań toksycznych (ang. non-severely toxic dose, HNSTD) u małp jako największe podane dawki, które spowodowały

ekspozycję odpowiednio 2,4- i 28,1-krotnie większą od ekspozycji u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej.

Działanie rakotwórcze

Nie prowadzono badań działania rakotwórczego imetelstatu.

Genotoksyczność

Imetelstat nie wykazywał potencjału genotoksycznego w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Płodność

Ocena wpływu na narządy rozrodcze w badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu wielokrotnym wskazuje na możliwość upośledzenia płodności kobiet. Zanik endometrium obserwowano u małp, którym raz w tygodniu przez 9 miesięcy podawano dawkę 14,1 mg/kg mc., przy średniej ekspozycji (na podstawie wartości AUC), która była około 20,0-krotnie większa od ekspozycji u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej. Efekt ten był odwracalny po 14-tygodniowym okresie rekonwalescencji.

Nie obserwowano żadnych zmian histologicznych ani ogólnych w przypadku męskich tkanek rozrodczych w żadnej badanej dawce w badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu wielokrotnym dawki (do 18,8 mg/kg mc. u myszy i 14,1 mg/kg mc. u małp), przy średniej ekspozycji (na podstawie wartości AUC) 2,4-krotnie (myszy) i 28,1-krotnie (małpy) większej niż ekspozycja u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej.

Działanie toksyczne na zarodek i płód

W badaniach toksyczności rozwojowej zarodkowo-płodowej imetelstat podawano w okresie organogenezy ciężarnym myszom i królikom w dawce 4,7 mg/kg mc., 14,1 mg/kg mc. lub 28,2 mg/kg mc. Imetelstat nie wykazywał działania teratogennego i nie było dowodów na jakiegokolwiek wady rozwojowe płodu u myszy. U królików stwierdzono zwiększenie liczby zrośniętych mostków po podaniu dawki 28,2 mg/kg mc., przy czym dawka uważana jest za toksyczną dla matki na podstawie zmniejszenia średniej masy ciała w okresie ciąży. U obu gatunków obserwowano śmiertelność zarodków po podaniu dawki 28,2 mg/kg mc., co stwierdzono jako zwiększenie strat po implantacji jaja z powodu wzrostu wczesnych resorpcji, co powodowało zmniejszenie liczby żywych płodów i wielkości miotu na zwierzę. Nie obserwowano znaczącego wzrostu strat po implantacji jaja po ekspozycji (na podstawie wartości AUC) do 1,5-krotnie (myszy) lub 13,0-krotnie (króliki) większej niż ekspozycja u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej. Znaczenie tych wyników u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan (do regulacji pH)

Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata

Przygotowany roztwór

Roztwór po rekonstytucji

Zużyć natychmiast w celu przygotowania rozcieńczonego roztworu do infuzji dożylniej.

Rozcieńczony roztwór

Zużyć w ciągu 48 godzin, jeśli produkt jest przechowywany w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C (łącznie z całkowitym czasem od czasu rekonstytucji do zakończenia infuzji).

Zużyć w ciągu 18 godzin, jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze pokojowej od 20°C do 25°C (łącznie z całkowitym czasem od czasu rekonstytucji do zakończenia infuzji).

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i przez okres 18 godzin w temperaturze od 20°C do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania preparatu przed zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli odtworzenie postaci pierwotnej i rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rytelo 47 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, jest pakowany w bezbarwne fiolki ze szkła typu 1, o pojemności 8 ml, z korkiem z gumy chlorobutyłowej i kapsłem aluminiowym z ciemnozieloną plastikową zatyczką.
Wielkość opakowania: 1 fiolka.

Rytelo 188 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, jest pakowany w bezbarwne fiolki ze szkła typu 1, o pojemności 10 ml, z korkiem z gumy chlorobutyłowej i kapsłem aluminiowym z ciemnoniebieską plastikową zatyczką.
Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do użytku jednorazowego.

Instrukcje dotyczące przygotowania, podawania i postępowania z produktem leczniczym

Produkt Rytelo jest dostarczany wyłącznie w postaci białego, prawie białego lub lekko żółtego liofilizowanego proszku do infuzji dożylniej i przed podaniem należy go rozpuścić i rozcieńczyć.

Rozpuszczenie

- Obliczyć dawkę produktu Rytelo (całkowita ilość w mg) na podstawie masy ciała pacjenta (kg): **masa ciała** (X kg) × **dawka** (7,1 mg/kg mc., chyba że uzasadnione jest zmniejszenie dawki do 5,6 mg/kg mc. lub 4,4 mg/kg mc.).
- Określić liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Rytelo. Do uzyskania pełnej dawki może być potrzebne więcej fiolek niż jedna. Każda fiołka Rytelo zawiera 47 mg lub 188 mg.
- Wyjąć fiołki produktu Rytelo z lodówki. Przed rozpuszczeniem odczekać od 10 do 15 minut (nie dłużej niż 30 minut), aby fiołki ogrzały się do temperatury pokojowej, od 20°C do 25°C.
- Rozpuścić każdą fiołkę produktu Rytelo zgodnie z mocą dawki i instrukcjami podanymi poniżej:
 - *Fiołki produktu Rytelo zawierające 47 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Wstrzyknąć 1,8 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań bezpośrednio do liofilizowanego proszku w celu uzyskania objętości 1,5 ml. Ostateczne stężenie roztworu po rekonstytucji wynosi 31,4 mg/ml na fiołkę.
 - *Fiołki produktu Rytelo zawierające 188 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Wstrzyknąć 6,3 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań bezpośrednio do liofilizowanego proszku w celu uzyskania objętości 6,0 ml. Ostateczne stężenie roztworu po rekonstytucji wynosi 31,4 mg/ml na fiołkę.

Każda fiołka zawiera nadmiar w celu uwzględnienia utraty płynu podczas przygotowywania i ekstrakcji przygotowanego roztworu, co powoduje otrzymanie końcowego stężenia 31,4 mg/ml określonego powyżej.

- Delikatnie obracać każdą fiołkę, aby uniknąć spienienia, aż proszek zostanie całkowicie rozpuszczony (nie dłużej niż 15 minut). Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem należy skontrolować wzrokowo odtworzony roztwór pod kątem obecności cząstek materii i odbarwień. Rozpuszczony roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty lub lekko zamglony, zasadniczo niezawierający widocznych zanieczyszczeń, cząstek i (lub) cząstek stałych. Nie stosować produktu, jeżeli obecne są odbarwienia lub cząstki materii.
- Wykorzystać rozpuszczony roztwór bezpośrednio do przygotowania rozcieńczonego roztworu produktu Rytelo w worku infuzyjnym (patrz punkt 6.3).

Rozcieńczenie

- Należy obliczyć objętość rozpuszczonego roztworu wymaganą dla pacjenta na podstawie masy ciała pacjenta.

$$\begin{array}{l} \text{Objętość} \\ \text{(w ml)} = \end{array} \frac{\text{Masa ciała (X kg)} \times \text{dawka (7,1 mg/kg mc., chyba że} \\ \text{uzasadnione jest zmniejszenie dawki do 5,6 mg/kg mc. lub} \\ \text{4,4 mg/kg mc.)}}{31,4 \text{ mg/ml (stężenie rozpuszczonego roztworu)}}$$

- Do worka infuzyjnego o pojemności 500 ml zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu dodać wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu do worka infuzyjnego. Zutylizować nadmiar płynu pozostałego w fiołce lub fiołkach, który nie jest potrzebny do uzyskania wymaganej dawki.
- Delikatnie odwracać worek infuzyjny co najmniej 5 razy, aby upewnić się, że rozpuszczony roztwór został dobrze wymieszany. Nie wstrząsać worka infuzyjnego przed podaniem.

Przechowywanie rozcieńczonego roztworu

- Zużyć w ciągu 48 godzin, jeśli produkt jest przechowywany w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C (łącznie z całkowitym czasem od czasu rozpuszczenia do zakończenia infuzji) (patrz punkt 6.3).
- Zużyć w ciągu 18 godzin, jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze pokojowej od 20°C do 25°C (łącznie z całkowitym czasem od czasu rozpuszczenia do zakończenia infuzji) (patrz punkt 6.3).

Usuwanie

- Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Geron Netherlands B.V.
Naritaweg 165
1043 BW Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI)
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rytelo 47 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
imetelstat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera imetelstat sodowy w ilości odpowiadającej 47 mg imetelstatu. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 31,4 mg imetelstatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu węglan i (lub) kwas chlorowodorowy (do regulacji pH).
Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po odtworzeniu i rozcieńczeniu.
Wyłącznie do użytku jednorazowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Geron Netherlands B.V.
Naritaweg 165
1043BW Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1894/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rytelo 47 mg, proszek do sporządzania koncentratu

imetelstat

Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylne po odtworzeniu i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

47 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rytelo 188 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
imetelstat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera imetelstat sodowy w ilości odpowiadającej 188 mg imetelstatu. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 31,4 mg imetelstatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu węglan i (lub) kwas chlorowodorowy (do regulacji pH).
Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po odtworzeniu i rozcieńczeniu.
Wyłącznie do użytku jednorazowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Geron Netherlands B.V.
Naritaweg 165
1043BW Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1894/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rytelo 188 mg, proszek do sporządzania koncentratu
imetelstat
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylne po odtworzeniu i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

188 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rytelo 47 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Rytelo 188 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
imetelstat

▼ **Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany.** Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rytelo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rytelo
3. Sposób podawania leku Rytelo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rytelo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rytelo i w jakim celu się go stosuje

Rytelo jest lekiem zawierającym substancję czynną imetelstat. Imetelstat jest rodzajem leku zwanego „inhibitorem telomerazy”.

Lek Rytelo jest stosowany u dorosłych z niedokrwistością (małą liczbą czerwonych krwinek) spowodowaną przez zespoły mielodysplastyczne (MDS), które są typem raka. Lek jest stosowany w leczeniu niedokrwistości u pacjentów, którzy potrzebują transfuzji czerwonych krwinek i którzy nie reagują dobrze lub nie mogą otrzymywać terapii opartej na erytropoetynie (hormon stymulujący produkcję czerwonych krwinek).

W MDS szpik kostny nie wytwarza wystarczającej liczby prawidłowych komórek krwi i istnieją nieprawidłowe komórki w krwi i (lub) szpiku kostnym, które nie rozwijają się prawidłowo. Może to prowadzić do niedokrwistości i powodować zmęczenie lub brak energii.

Lek Rytelo działa poprzez blokowanie enzymu (białka) zwanego „telomerazą”, który pomaga komórkom nowotworowym rosnąć i dzielić się. Zatrzymuje to wzrost nieprawidłowych komórek nowotworowych w szpiku kostnym i pozwala szpikowi kostnemu na wytwarzanie prawidłowych komórek krwi, dzięki czemu pacjent może poczuć się mniej zmęczony.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rytelo

Kiedy nie przyjmować leku Rytelo

- jeśli pacjent ma uczulenie na imetelstat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rytelo należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjentka jest w wieku rozrodczym – patrz „Ciąża i karmienie piersią” i „Płodność” w punkcie 2;
- u pacjenta w ostatnim czasie wystąpiły reakcje, takie jak: łatwiejsze powstawanie siniaków, częstsze występowanie krwawień, krwawienie z nosa, obecność krwi w moczu lub stolcu lub inne objawy krwawienia;
- u pacjenta występują objawy zakażenia, takie jak gorączka, dreszcze, złe samopoczucie lub inne objawy zakażenia.

Stany krwawienia, pojawiania się siniaków lub zakażenia mogą się nasilić, jeśli dojdzie do zmniejszenia określonych typów komórek krwi po podaniu leku Rytelo – patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4.

Aby kontrolować liczbę krwinek i monitorować pacjenta pod kątem określonych działań niepożądanych, lekarz lub pielęgniarka:

- wykona badania krwi przed podaniem każdej dawki leku;
- wykona dodatkowe badania krwi co tydzień po podaniu pierwszych dwóch dawek oraz
- może podać pacjentowi leki, które pomogą zwalczać zakażenie lub wytworzyć więcej komórek krwi, jeśli liczba krwinek jest mała.

Działania niepożądane zwane „**reakcjami związanymi z infuzją**” mogą wystąpić w trakcie lub wkrótce po podaniu leku Rytelo. Reakcje te mogą być łagodne lub ciężkie. Aby zapobiec tym reakcjom, pacjent otrzyma leki co najmniej na 30 minut przed podaniem mu leku Rytelo, a następnie przez co najmniej godzinę będzie pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią objawy reakcji związanej z infuzją, w tym: niskie lub bardzo wysokie ciśnienie krwi; nagła duszność; brak energii; złe samopoczucie; ból głowy; nudności (mdłości); wymioty; biegunka; nietypowe silne pocenie się; swędzenie lub zaczerwienienie skóry; obrzęk; gorączka lub ból w niektórych częściach ciała (np. ból w klatce piersiowej, ból żołądka, stawu, pleców lub kości) – patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Dzieci i młodzież

Leku Rytelo nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy można bezpiecznie stosować ten lek w tej grupie wiekowej.

Lek Rytelo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, bardzo ważne jest, aby powiedziała o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rytelo.

- **Ciąża**
Imetelstat **nie jest zalecany** do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Rytelo oraz przez co najmniej 1 tydzień od czasu przyjęcia ostatniej

dawki leku Rytelo. Należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką o najlepszej metodzie antykoncepcji, którą pacjentka może zastosować, aby uniknąć ciąży. **Należy natychmiast poinformować lekarza** o zajściu w ciążę lub podejrzeniu, że pacjentka jest w ciąży, podczas leczenia lekiem Rytelo. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz lub pielęgniarka upewni się, że pacjentka nie jest w ciąży.

- **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy imetelstat przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. **Nie karmić piersią** podczas leczenia lekiem Rytelo i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Płodność

Lek Rytelo może zmniejszać płodność kobiet. Oznacza to, że pacjentka może mieć trudności z zajściem w ciążę podczas leczenia lub po leczeniu tym lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rytelo może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie narzędzi lub maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze lub obsługiwać narzędzi lub maszyn, jeśli pacjent czuje się zmęczony lub słaby, lub ma jakiegokolwiek objawy, które mogą wpływać na zdolność wykonywania tych czynności, dopóki objawy nie ustąpią – patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Lek Rytelo zawiera sód

Lek zawiera 35 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce (dawka pacjenta o masie ciała 80 kg). Odpowiada to około 1,8% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Sposób podawania leku Rytelo

Lek Rytelo zostanie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę mających doświadczenie w leczeniu chorób krwi.

Sposób podania Rytelo leku

- Ten lek jest podawany dożylnie w postaci infuzji (kroplówki).
- Zwykle lek Rytelo jest podawany przez 2 godziny.
- Ten lek jest podawany co 4 tygodnie.

Jaką dawkę leku Rytelo pacjent otrzyma

Zalecana dawka to 7,1 mg Rytelo na każdy kilogram masy ciała pacjenta. Lekarz ustali, czy dawka leku jest odpowiednia dla pacjenta. W zależności od tego, jak pacjent reaguje na lek, lekarz może:

- przerwać i wznowić infuzję w wolniejszym tempie;
- opóźnić podanie infuzji i zaplanować ją na kolejny dzień;
- zmniejszyć dawkę
- lub przerwać leczenie lekiem Rytelo.

Lekarz zadecyduje, jak długo pacjent będzie otrzymywał lek Rytelo.

Leki podawane przed terapią lekiem Rytelo

Co najmniej 30 minut przed podaniem każdej dawki leku Rytelo lekarz lub pielęgniarka podadzą pacjentowi leki, które pomogą zmniejszyć działania niepożądane związane z infuzją (reakcje związane

z infuzją). Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Pominięcie przyjęcia dawki leku

Jeśli pacjent pominie lub opóźni wizytę w celu otrzymania dawki leku Rytelo, bardzo ważne jest, aby jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę. Następnie schemat dawkowania będzie nadal zgodny z zaleceniami – podawanie leku co 4 tygodnie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rytelo

Przedawkowanie nie jest prawdopodobne, ponieważ infuzja będzie podawana przez przeszkolony fachowy personel medyczny w placówce opieki zdrowotnej. Jeśli jednak tak się stanie, lekarz lub pielęgniarka sprawdzą, czy u pacjenta wystąpiły działania niepożądane.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących objawów ciężkich działań niepożądanych. **Pacjent może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.**

Bardzo często: (może wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10)

- Mała liczba płytek krwi we krwi (małopłytkowość)
 - może obejmować następujące objawy: łatwiejsze powstawanie siniaków lub częstsze krwawienie, siniak lub nagromadzenie krwi (krwiak), długotrwałe krwawienie ze skaleczeń, krwawienie z nosa, krew w jelitach, moczu lub stolcu lub czarny stolec.
- Mała liczba neutrofili we krwi (neutropenia)
 - może obejmować następujące objawy: gorączka, kaszel, ból gardła, dreszcze, złe samopoczucie lub inne objawy zakażenia.

Często: (może wystąpić u nie więcej niż 1 pacjenta na 10):

- Reakcje związane z infuzją (niektóre zdarzenia rozpoczynające się w trakcie lub po zakończeniu infuzji)
 - mogą być ciężkie lub łagodne i mogą obejmować jeden lub kilka z następujących objawów: niskie lub bardzo wysokie ciśnienie krwi; nagła duszność; brak energii; złe samopoczucie; ból głowy; nudności (mdłości); wymioty; biegunka; nietypowe silne pocenie się; swędzenie lub zaczerwienienie skóry; obrzęk; gorączka lub ból w niektórych częściach ciała (takich jak ból w klatce piersiowej, ból żołądka, stawu, pleców lub kości).
- Zakażenie w krwiobiegu (sepsa).

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważył następujące działania niepożądane.

Bardzo często: (może wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10)

- zmniejszona liczba białych krwinek (leukopenia) – wykazana w badaniach krwi;
- osłabienie lub ogólne uczucie braku energii lub siły (astenia);
- zmęczenie (męczliwość);
- ból głowy;
- zakażenie układu moczowego
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych – wykazane w badaniach krwi.

Często: (może wystąpić u 1 pacjenta na 10):

- ból stawów;
- swędzenie skóry (świąd);
- omdlenia;
- nieregularne lub nieprawidłowo szybkie bicie serca (migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rytelo

Lek Rytelo będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub klinice. Szczegółowe informacje dotyczące przechowywania są następujące:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiołki po: „Termin ważności (EXP)”, „EXP”.
- Nieotwarta fiołka: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rytelo

- Substancją czynną leku jest imetelstat. Każda fiołka zawiera imetelstat sodowy w ilości odpowiadającej 47 mg lub 188 mg imetelstatu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 31,4 mg/ml imetelstatu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to sodu węglan i (lub) kwas chlorowodorowy (do regulacji pH) – patrz punkt „Lek Rytelo zawiera sól”.

Jak wygląda lek Rytelo i co zawiera opakowanie

Lek Rytelo jest białym, prawie białym lub lekko żółtym proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Lek Rytelo jest dostarczany w fiołce zawierającej pojedynczą dawkę 47 mg lub 188 mg imetelstatu.

Jedno opakowanie zawiera 1 fiołkę.

Podmiot odpowiedzialny

Geron Netherlands B.V.
Naritaweg 165
1043BW Amsterdam
Holandia

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiołki i pudełku tekturowym po „Termin ważności (EXP)”, „EXP”.

Instrukcje dotyczące przygotowania, podawania i postępowania z produktem leczniczym

Liczba fiołek używanych do podania pojedynczej dawki zależy od masy ciała pacjenta.

Produkt Rytelo jest dostarczany wyłącznie w postaci białego, prawie białego lub lekko żółtego liofilizowanego proszku do infuzji dożylniej i przed podaniem należy go rozpuścić i rozcieńczyć.

Premedykacja i monitorowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją

Przed podaniem jakichkolwiek dawek produktu Rytelo należy podać premedykację, aby zapobiec lub zmniejszyć potencjalne reakcje związane z infuzją. Pacjenci powinni otrzymać premedykację obejmującą difenhydraminę (od 25 mg do 50 mg) i hydrokortyzon (od 100 mg do 200 mg) lub odpowiednik, co najmniej na 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Rytelo.

Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu infuzji. Patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL, aby uzyskać informacje na temat leczenia objawów.

Rozpuszczenie

- Obliczyć dawkę produktu Rytelo (całkowita ilość w mg) na podstawie masy ciała pacjenta (kg): **Masa ciała (X kg) × dawka (7,1 mg/kg mc., chyba że uzasadnione jest zmniejszenie dawki do 5,6 mg/kg mc. lub 4,4 mg/kg mc.).**
- Określić liczbę potrzebnych fiołek produktu leczniczego Rytelo. Do uzyskania pełnej dawki może być potrzebne więcej fiołek niż jedna. Każda fiołka Rytelo zawiera 47 mg lub 188 mg.
- Wyjąć fiołki produktu Rytelo z lodówki. Przed rozpuszczeniem odczekać od 10 do 15 minut (nie dłużej niż 30 minut), aby fiołki ogrzały się do temperatury pokojowej od 20°C do 25°C.
- Rozpuścić każdą fiołkę produktu Rytelo zgodnie z mocą dawki i instrukcjami podanymi poniżej:
 - *Fiołki produktu Rytelo zawierające 47 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Wstrzyknąć 1,8 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań bezpośrednio do liofilizowanego proszku w celu uzyskania objętości 1,5 ml. Ostateczne stężenie roztworu po rekonstytucji wynosi 31,4 mg/ml na fiołkę.
 - *Fiołki produktu Rytelo zawierające 188 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Wstrzyknąć 6,3 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań bezpośrednio do liofilizowanego proszku w celu uzyskania objętości 6,0 ml. Ostateczne stężenie roztworu po rekonstytucji wynosi 31,4 mg/ml na fiołkę.

Każda fiolka zawiera nadmiar w celu uwzględnienia utraty płynu podczas przygotowywania i ekstrakcji przygotowanego roztworu, co powoduje otrzymanie końcowego stężenia 31,4 mg/ml określonego powyżej.

- Delikatnie wymieszać każdą fiolkę, aby uniknąć spienienia, aż proszek zostanie całkowicie rozpuszczony (nie przekraczać 15 minut). Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem należy skontrolować wzrokowo odtworzony roztwór pod kątem obecności cząstek materii i odbarwień. Rozpuszczony roztwór w każdej fiolce powinien być przezroczysty lub lekko zamglony, zasadniczo niezawierający widocznych zanieczyszczeń, cząstek i (lub) cząstek stałych. Nie stosować produktu, jeżeli obecne są odbarwienia lub cząstki materii.
- Wykorzystać rozpuszczony roztwór bezpośrednio do przygotowania rozcieńczonego roztworu produktu Rytelo w worku infuzyjnym.

Rozcieńczenie

- Należy obliczyć objętość rozpuszczonego roztworu wymaganą dla pacjenta na podstawie masy ciała pacjenta.

$$\text{Objętość (w ml)} = \frac{\text{Masa ciała (X kg)} \times \text{dawka (7,1 mg/kg mc., chyba że uzasadnione jest zmniejszenie dawki do 5,6 mg/kg mc. lub 4,4 mg/kg mc.)}}{31,4 \text{ mg/ml (stężenie rozpuszczonego roztworu)}}$$

- Do worka infuzyjnego o pojemności 500 ml zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu dodać wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu do worka infuzyjnego. Zutylizować nadmiar płynu pozostałego w fiolce lub fiolkach, który nie jest potrzebny do uzyskania wymaganej dawki.
- Delikatnie odwracać worek infuzyjny co najmniej 5 razy, aby upewnić się, że rozpuszczony roztwór został dobrze wymieszany. Nie wstrząsać worka infuzyjnego przed podaniem.

Przechowywanie rozcieńczonego roztworu

- Zużyć w ciągu 48 godzin, jeśli produkt jest przechowywany w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C (łącznie z całkowitym czasem od czasu rozpuszczenia do zakończenia infuzji).
- Zużyć w ciągu 18 godzin, jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze pokojowej od 20°C do 25°C (łącznie z całkowitym czasem od czasu rozpuszczenia do zakończenia infuzji).
- Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i przez okres 18 godzin w temperaturze od 20°C do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania preparatu przed zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli odtworzenie postaci pierwotnej i rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Sposób podawania

- Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylną przez 2 godziny (tj. 250 ml/h). Nie podawać produktu w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.
- Aby uzyskać informacje na temat zmniejszonych szybkości infuzji, które mogą być konieczne z powodu reakcji związanych z infuzją, patrz punkt 4.2, tabela 3 w ChPL.

Modyfikacje szybkości podawania w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ^a	Występowanie	Modyfikacja leczenia
Reakcje związane z infuzją (patrz ChPL punkt 4.4 i 4.8)	II lub III stopnia	Pierwsze i drugie	• Przerwać infuzję aż do ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do I stopnia^a • Wznović podawanie infuzji przy szybkości infuzji wynoszącej 50% infuzji podawanej przed wystąpieniem działań niepożądanych (tj. 125 ml/h)

^a I stopnia: łagodne, II stopnia: umiarkowane, III stopnia: ciężkie.

Usuwanie

- Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.