

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rytelo 47 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Rytelo 188 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rytelo 47 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа иметелстат натрий, еквивалентно на 47 mg иметелстат (imetelstat).
След реконституиране 1 ml разтвор съдържа 31,4 mg иметелстат.

Rytelo 188 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа иметелстат натрий, еквивалентно на 188 mg иметелстат (imetelstat).
След реконституиране 1 ml разтвор съдържа 31,4 mg иметелстат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до почти бял или бледожълт лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rytelo е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с трансфузионно зависима анемия, дължаща се на миелодиспластичен синдром (МДС) с много ниска, ниска или средна степен на риск без изолирана цитогенетична аномалия – делеция 5q (non-del 5q), които са имали незадоволителен отговор на терапия на базата на еритропоедин или не са подходящи за такава терапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Rytelo трябва да се прилага и проследява под надзора на лекари и медицински специалисти с опит в лечението на хематологични заболявания.

Преди приложението на всяка доза се препоръчва да се направят пълна кръвна картина и изследване на чернодробната функция. Освен това се препоръчва след първите две дози ежеседмично да се прави пълна кръвна картина (вж. точка 4.4).

Преди приложението на първата доза Rytelo трябва да се направи тест за бременност при жени с детероден потенциал (вж. точка 4.6).

Дозировка

Препоръчителната доза Rytelo е 7,1 mg/kg телесно тегло, прилагана като интравенозна инфузия веднъж на всеки 4 седмици. Приложението на Rytelo трябва да се преустанови, ако при пациентите не настъпи намаляване на товара от трансфузии на червени кръвни клетки (RBC) след 24 седмици лечение (6 дози) или ако се появи неприемлива токсичност по което и да е време.

Премедикация за потенциални реакции, свързани с инфузията

Пациентите трябва да получат премедикация с дифенхидрамин (25 до 50 mg) и хидрокортизон (100 до 200 mg) или еквивалент най-малко 30 минути преди приложението на Rytelo. Премедикация трябва да се прилага преди всяка доза Rytelo, за да се предотвратят или намалят реакциите, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Корекции на дозата

Препоръчителното намаляване на дозата за всички нежелани реакции степен 3 и степен 4 са посочени в таблица 1.

Лечението на нежелани реакции степен 3 и степен 4 може да изисква отлагане на доза, намаляване на дозата или преустановяване на лечението и промените са представени в таблица 2, таблица 3 и таблица 4. Лечението с Rytelo трябва окончателно да се преустанови, ако пациентът не може да понася най-ниското дозово ниво 4,4 mg/kg.

Таблица 1: Препоръчително намаляване на дозата за всички нежелани реакции степен 3 и степен 4

Намаляване на дозата	Настояща доза	Намалена доза
Първо намаляване на дозата	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Второ намаляване на дозата	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Хематологични нежелани реакции степен 3 и степен 4

Отложете приложението на Rytelo, ако абсолютният брой неутрофили е по-малък от $1,0 \times 10^9/l$ или тромбоцитите са по-малко от $50 \times 10^9/l$. Коригирайте дозата, както е описано в таблица 2.

Таблица 2: Корекции на дозата при хематологични нежелани реакции степен 3 и степен 4

Нежелана реакция	Степен на тежест ^{a, б}	Поява	Промяна на лечението
Тромбоцитопения (вж. точки 4.4 и 4.8)	Степен 3	Първа	- Отлагане на лечението, докато броят на тромбоцитите стане $\geq 50 \times 10^9/l$ - Възобновяване на лечението със същото дозово ниво
		Втора и трета	- Отлагане на лечението, докато броят на тромбоцитите стане $\geq 50 \times 10^9/l$ - Възобновяване на лечението с едно дозово ниво надолу
	Степен 4	Първа и втора	- Отлагане на лечението, докато броят на тромбоцитите стане $\geq 50 \times 10^9/l$ - Възобновяване на лечението с едно дозово ниво надолу
Неутропения (вж. точки 4.4 и 4.8)	Степен 3	Първа	- Отлагане на лечението, докато абсолютният брой неутрофили стане $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Възобновяване на лечението със същото дозово ниво
		Втора и трета	- Отлагане на лечението, докато абсолютният брой неутрофили стане $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Възобновяване на лечението с едно дозово ниво надолу
	Степен 4	Първа и втора	- Отлагане на лечението, докато абсолютният брой неутрофили стане $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Възобновяване на лечението с едно дозово ниво надолу

^a Тежест въз основа на Общите критерии за терминология за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI), версия 4.03.

^б Степен 3: тежка; степен 4: животозастрашаваща

Нехематологични нежелани реакции

Корекциите на дозата за реакции, свързани с инфузията, са описани в таблица 3.

Таблица 3: Корекции на дозата за реакции, свързани с инфузията

Нежелана реакция	Степен на тежест ^{a, б}	Поява	Промяна на лечението
Реакции, свързани с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8)	Степен 2 или 3	Първа и втора	• Прекъсване на инфузията до намаляване на интензитета на нежеланата реакция до степен 1^б • Възобновяване на инфузията с 50% от скоростта на инфузията, приложена преди нежеланата реакция (т.е. 125 ml/ч)
		Трета	• За степен 2 спиране на инфузията. Може да се възобнови при прилагане на следващата доза. • За степен 3 преустановяване на лечението.
	Степен 4	Първа	• Спиране на инфузията. • Прилагане на поддържащи грижи, както е подходящо, и преустановяване на лечението.

^a Тежест въз основа на CTCAE на NCI, версия 4.03.

^б Степен 1: лека; степен 2: умерена; степен 3: тежка; степен 4: животозастрашаваща

Корекциите на дозата за други нежелани лекарствени реакции, включително повишени стойности на чернодробните функционални показатели, са описани в таблица 4.

Таблица 4: Корекции на дозата за нехематологични нежелани реакции

Нежелана реакция	Степен на тежест ^{a, б}	Поява	Промяна на лечението
Други нежелани лекарствени реакции, включително повишени стойности на чернодробните функционални показатели (вж. точка 4.8)	Степен 3 или 4	Първа и втора	• Отлагане на лечението, докато нежеланите реакции достигнат степен 1^б или степента на изходно ниво. • Възобновяване на лечението с едно дозово ниво надолу

^a Тежест въз основа на CTCAE на NCI, версия 4.03.

^б Степен 1: лека; степен 3: тежка; степен 4: животозастрашаваща

Пропуснати дози

Ако е пропусната планирана доза, Rytelo трябва да се приложи на пациента възможно най-скоро и приложението да продължи, както е предписано, с 4 седмици интервал между дозите.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCL] 30 до < 90 ml/min). Има недостатъчно данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL 15 до < 30 ml/min) или краен стадий на бъбречно заболяване в подкрепа на препоръка за дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леки до умерения отклонения в чернодробните функционални показатели (общ билирубин $\leq$ горната граница на нормата [ГГН] и аспартат аминотрансфераза [AST] > ГГН или общ билирубин > $1 \times$ до $1,5 \times$ ГГН (степен 1) и всяка стойност на AST), или (общ билирубин > $1,5 \times$ до $3 \times$ ГГН (степен 2) и всяка стойност на AST). Има недостатъчно данни при пациенти със силно отклонение в чернодробните функционални показатели (общ билирубин > $3 \times$ ГГН (степен 3) и всяка стойност на AST) в подкрепа на препоръка за дозиране (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rytelo при деца и юноши на възраст от 28 дни до под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Няма съответна употреба на Rytelo при педиатрични пациенти на възраст под 28 дни.

Начин на приложение

Rytelo е предназначен за интравенозно приложение.

Rytelo е предназначен само за еднократна употреба.

Rytelo трябва да се реконституира и разрежи с помощта на асептична техника под надзора на медицински специалист преди прилагането му като интравенозна инфузия.

Приложете интравенозната инфузия в продължение на 2 часа (т.е. 250 ml/h). За намаляване на скоростта на инфузията, което може да се наложи поради реакции, свързани с инфузията, вижте таблица 3 в точка 4.2. Да не се прилага като интравенозен болус.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тромбоцитопения

Съобщава се за тромбоцитопения по време на лечение с Rytelo, включително нова или влошаваща се тромбоцитопения степен 3 или степен 4 (вж. точка 4.8). Пълната кръвна картина трябва да се следи преди всяка доза Rytelo, ежеседмично след приложението на първите две дози и при всеки случай на тромбоцитопения степен 3 или степен 4, или както е клинично показано. Пациентите с тромбоцитопения степен 3 или степен 4 трябва да се наблюдават за събития на кръвене като предпазна мярка. Нуждата от трансфузия на тромбоцити трябва да се оценява, както е клинично подходящо. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно за всички признаци или симптоми, като поява на синини или кръвене. Следващата

доза трябва да се отложи и лечението да се възобнови при същата или намалена доза съгласно препоръките (вж. точка 4.2).

Неутропения

Съобщава се за неутропения по време на лечение с Rytelo, включително нова или влошаваща се неутропения степен 3 или степен 4 (вж. точка 4.8), и е възможна поява на фебрилна неутропения. Пълната кръвна картина трябва да се следи преди всяка доза Rytelo, ежеседмично след приложението на първите две дози и при всеки случай на неутропения степен 3 или степен 4. Пациентите с неутропения степен 3 или степен 4 трябва да се наблюдават за инфекции, включително сепсис като предпазна мярка. Трябва да се приложат гранулоцит-колониостимулиращи фактори и антиинфекциозни средства, както е клинично показано. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно за всички признаци или симптоми на неутропения като повишена температура или инфекция. Следващата доза трябва да се отложи и лечението да се възобнови при същата или намалена доза съгласно препоръките (вж. точка 4.2).

Реакции, свързани с инфузията

Съобщава се за реакции, свързани с инфузията, по време на лечение с Rytelo, които обикновено са леки или умерени по тежест (вж. точка 4.8). Най-честите симптоми са главоболие и болка в гърба. Други значими нежелани реакции са хипотония степен 3, хипертония, хипертонична криза и болка в гърдите, несвързана със сърцето. Пациентите обикновено получават реакция, свързана с инфузията, по време на или малко след края на инфузията.

Пациентите трябва да получат премедикация най-малко 30 минути преди дозата Rytelo, за да се намали рискът от развитие на реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да се наблюдават за нежелани реакции най-малко един час след приключването на инфузията.

Лекувайте симптомите на реакции, свързани с инфузията, с поддържащи грижи и обмислете прекъсване на инфузията, намаляване на скоростта на инфузията или преустановяване на лечението въз основа на тежестта и честотата на поява съгласно препоръките (вж. точка 4.2).

Ембриофетална токсичност

Въз основа на находки при животни Rytelo може да причини ембриофетално увреждане, когато се прилага на бременни жени. Прилагането на иметелстат на бременни мишки и зайци през периода на органогенеза води до ембриофетална смъртност при експозиция на майката (AUC) $\geq 3,4$ пъти експозицията при хора при препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Rytelo и в продължение най-малко на 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.6).

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 35 mg натрий (дозата за пациент с тегло 80 kg) на доза или приблизително 1,8% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на Световната здравна организация (СЗО).

Допълнително количество натрий ще бъде въведено чрез разтвор, съдържащ натрий, използван за приготвяне за приложение (вж. точка 6.6). Това трябва да се вземе предвид във връзка с общия дневен прием на натрий от пациента от всички източници.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора (вж. точка 5.2).

In vitro иметелстат е инхибитор на BCRP, OAT1, OATP1B1 и OATP1B3 при концентрации, подобни на тези, достигнати в деня на приложение на иметелстат. Рискът от взаимодействие, причиняващо повишени плазмени концентрации на едновременно прилаган субстрат, намалява с бързо намаляващите плазмени концентрации на иметелстат и вероятно не е от значение в следващите дни на дозовия интервал.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Статусът по отношение на бременност при жени с репродуктивен потенциал трябва да се провери преди започване на лечение с Rytelo (вж. точка 4.2).

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Rytelo и в продължение най-малко на 1 седмица след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на иметелстат при бременни жени. Проучванията при животни показват, че иметелстат може да причини ембрионална или фетална загуба (вж. точка 5.3). Иметелстат не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали иметелстат се екскретира в кърмата.

Липсват данни за наличието на иметелстат в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху образуването на кърма. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Поради потенциала за нежелани реакции при кърмачетата жените трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечение с Rytelo и 1 седмица след последната доза.

Фертилитет

Въз основа на находки при животни иметелстат може да наруши фертилитета при жени с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3). Липсват данни за ефекта на иметелстат върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rytelo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Способността за реакция при извършването на тези задачи може да е нарушена поради потенциалните ефекти на астения и реакции, свързани с инфузията, като неразположение, болка в гърдите и хипертонична криза след прилагане на лечението (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат особено внимателни, докато симптомите, засягащи способността им за шофиране или работа с машини, отзвучат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при Rytelo са тромбоцитопения (94%), левкопения (93%), неутропения (92%), повишена аспартат аминотрансфераза (AST) (48%), повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (42%), повишена алкална фосфатаза (ALP) (41%), астения (26%) и главоболие (16%).

Най-често съобщаваните тежки нежелани реакции (степен ≥ 3) са неутропения (69%) и тромбоцитопения (63%).

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са сепсис (1,7%), инфекция на пикочните пътища (1,7%), предсърдно мъждене (1,1%), кръвоизлив от варици на хранопровода (1,1%), синкоп (1,1%) и тромбоцитопения (1,1%).

Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 13%. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са тромбоцитопения (6,3%) и неутропения (6,3%).

Честотата на намаляване на дозата или отлагане на дозата поради нежелани реакции е 65%. Най-честите нежелани реакции, водещи до корекции на дозата или прекъсване, са неутропения (51%) и тромбоцитопения (45%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се базира на сборни данни от клиничните изпитвания при 175 пациенти с МДС с ниска до средна-1 степен на риск, трансфузионно зависима анемия и които имат рецидив, или са рефрактерни на, или не са подходящи за ESA лечение, и са лекувани с препоръчителната доза иметелстат. Пациентите са лекувани с Rytelo с медиана 7,8 месеца.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA и по честота в рамките на всеки системо-органен клас, като най-честите нежелани реакции са изброени на първо място. Честотата е определена като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани реакции при пациенти с МДС с ниска до средна-1 степен на риск, лекувани с Rytelo в проучването фаза 2 и 3 MDS3001

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота (всички степени)	Всички степени (N = 175)	Степен ≥ 3 (N = 175)
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища ^a	Много чести	12%	2,3%
	Сепсис ^b	Чести	4,0%	4,0%
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения ^b	Много чести	94%	63%
	Неутропения ^b	Много чести	92%	69%
	Левкопения ^b	Много чести	93%	56%
Нарушения на имунната система	Реакции, свързани с инфузията ^f	Чести	8,6%	3,4%
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести	16%	1,7%
	Синкоп ^d	Чести	4,6%	1,7%
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене ^e	Чести	3,4%	1,1%
Съдови нарушения	Хематом	Чести	5,7%	0,6%
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Чести	5,1%	0
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревен кръвоизлив ^ж	Чести	6,3%	1,7%
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспартат аминотрансфераза ^b	Много чести	48%	2,3%
	Повишена аланин аминотрансфераза ^b	Много чести	42%	4,0%
	Повишена алкална фосфатаза ^b	Много чести	41%	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Чести	5,1%	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Чести	6,9%	0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия	Чести	4,6%	1,1%
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения ^з	Много чести	26%	0,6%

^aИнфекция на пикочните пътища включва инфекция на пикочните пътища, инфекция на пикочните пътища с ешерихия и цистит.

^bСепсис включва сепсис, ентерококов сепсис, сепсис с ешерихия, неутропеничен сепсис и уросепсис.

^cТромбоцитопения (намален брой тромбоцити), неутропения (намален брой неутрофили), левкопения (намален брой бели кръвни клетки), повишена AST, повишена ALP и повишена ALT се основават на лабораторни стойности.

^fРеакции, свързани с инфузията, включват болка в корема, болка в горната част на корема, артралгия, астения, болка в гърба, болка в костите, болка в гърдите, диария, дискомфорт, диспнея, еритем, зачервяване, главоболие, хиперхидроза, хипертония, хипертонична криза, хипотония, болестно състояние, неразположение, гадене, болка в гърдите, несвързана със сърцето, периферен едем, палмарен еритем, пруритус, пирексия, болка в гръбначния стълб, уртикария и повръщане. Включени са само събития, свързани с реакции, свързани с инфузията.

^dСинкоп включва загуба на съзнание, пресинкоп и синкоп.

^eПредсърдно мъждене включва предсърдно мъждене и предсърдно трептене.

^жСтомашно-чревен кръвоизлив включва анална хеморагия, стомашна хеморагия, стомашно-чревна хеморагия, хематохезия, хемороидална хеморагия, чревна хеморагия, ректална хеморагия и хеморагия от варици на хранопровода.

^зАстения включва астения и умора.

Описание на избрани нежелани реакции

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения възниква при 94,3% от пациентите, получаващи иметелстат. Честотата на тромбоцитопения степен 3 или степен 4 е 62,9%. Медианата на времето до първа поява на събития $\geq$ степен 3 е 5 (диапазон: 1,7, 89,7) седмици. Медианата на продължителността на тромбоцитопения за събития $\geq$ степен 3 е 1,4 (диапазон: 0,1, 15,0) седмици. (вж. точки 4.2 и 4.4) Тромбоцитопенията (възникващи по време на лечението нежелани събития от всяка степен) води до намаляване на дозата или отлагане на цикъл съответно при 24,6% и 44,6% от пациентите. Лечението е окончателно преустановено при 6,3% от пациентите.

Неутропения

Неутропения възниква при 92,0% от пациентите, получаващи иметелстат. Честотата на неутропения степен 3 или степен 4 е 69,1%. Медианата на времето до първа поява на събития $\geq$ степен 3 е 4,3 (диапазон: 1,0, 118,6) седмици. Медианата на продължителността на неутропения за събития $\geq$ степен 3 е 2,0 (диапазон: 0,0, 16,7) седмици. (вж. точки 4.2 и 4.4) Неутропенията (възникващи по време на лечението нежелани събития от всяка степен) води до намаляване на дозата или отлагане на цикъл съответно при 36,6% и 50,3% от пациентите. Лечението е окончателно преустановено при 6,3% от пациентите.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, възникват при 8,6% от пациентите, получаващи иметелстат. Честотата на реакции, свързани с инфузията, степен 3 или степен 4 е 3,4%. Реакциите, свързани с инфузията, обикновено са леки или умерени по тежест. Най-честите реакции, свързани с инфузията, са главоболие (3,4%) и болка в гърба (2,3%). Други значими реакции, свързани с инфузията, са събития степен 3 – хипотония (0,6%), хипертония (0,6%), хипертонична криза (0,6%) и болка в гърдите, несвързана със сърцето (0,6%). Реакции, свързани с инфузията, обикновено възникват по време на или малко след края на инфузията (вж. точки 4.2 и 4.4). Реакциите, свързани с инфузията, водят до намаляване на дозата или отлагане на цикъл при 0,6% от пациентите или до временно прекъсване или прекратяване на инфузията при 5,7% от пациентите. Лечението е окончателно преустановено при 0,6% от пациентите.

Хепатобилиарни нарушения

Повишена AST, повишена ALT и повишена ALP възникват съответно при 48,0%, 41,7%, и 41,1% от пациентите, получаващи иметелстат. Честотата на събития степен 3 или степен 4 е съответно 2,3%, 4,0% и 0%. Медианата на времето до първа поява на събития $\geq$ степен 3 е 30,4 (диапазон: 25,9, 63,1) седмици за повишена AST и 32,0 (диапазон: 1,0, 84,1) седмици за повишена ALT. Медианата на продължителността на събития $\geq$ степен 3 е 1,2 (диапазон: 0,4, 2,4) седмици за повишена AST и 1,5 (диапазон: 0,7, 4,0) седмици за повишена ALT. Събитията (възникващи по време на лечението събития от всякаква степен) водят до отлагане на цикъл при 1,7% от пациентите за повишена AST и 0,6% за повишена ALT. Нито едно събитие не води до преустановяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране или неправилно приложение (като интравенозен болус) пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се приложат подходящи симптоматично лечение и стандартни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX80

Механизъм на действие

Иметелстат е олигонуклеотиден инхибитор на теломеразата, който се свързва с матричната област на РНК компонента на човешката теломераза (hTR), което предотвратява свързването на теломери.

Известно е, че активността на теломеразата и експресията на РНК на обратната транскриптаза на човешката теломераза (hTERT) са значително повишени при МДС и злокачествените стволови и прогениторни клетки. Лечението с иметелстат води до намаляване на дължината на теломерите, инхибиране на пролиферацията на злокачествени стволови и прогениторни клетки и индуциране на апоптоза, което води до намаляване на злокачествените клонинги.

Фармакодинамични ефекти

Имуногенност

По време на лечение с препоръчителната доза иметелстат антилекарствени антитела (ADA) са открити при 17% от участниците. Не са открити доказателства за въздействието на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на иметелстат е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово изпитване фаза 3 IMerge (MDS3001) при 178 възрастни пациенти с МДС с ниска или средна-1 степен на риск според Международната прогнозна система за оценяване (International Prognostic Scoring System, IPSS), които са трансфузионно зависими (имат нужда от ≥ 4 единици червени кръвни клетки (RBC) за период от 8 седмици по време на 16-те седмици преди рандомизацията). Диагнозата МДС за включване в изпитването се базира на класификацията на СЗО от 2008 г. Подходящите за включване пациенти е трябвало да имат неуспешен отговор или да са загубили отговор при лечение със средства, стимулиращи еритропоезата (ESA), или да не са подходящи за такова лечение, и да са имали абсолютен брой неутрофили $1,5 \times 10^9/l$ или повече и брой тромбоцити $75 \times 10^9/l$ или повече. Пациентите не са били подходящи, ако са имали цитогенетична аномалия – делеция 5q (del5q), или са получили предходно лечение с леналидомид или хипометилиращи средства.

Участниците са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават интравенозна инфузия иметелстат ($n = 118$) 7,1 mg/kg или плацебо ($n = 60$), прилагана в продължение на 2 часа веднъж на всеки 4 седмици, до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или оттегляне от проучването. Рандомизацията е стратифицирана по предходен товар от трансфузии на RBC и по рисковата група според IPSS. Пациентите са получавали премедикация с антихистамин и кортикостероид преди прилагане на дозата за облекчаване на реакции, свързани с инфузията. Отлагането на дозата или намаляването на дозата при токсичност степен 3 или степен 4, наблюдавани по време на следващата планирана доза, са оценявани в съответствие със

определените корекции на дозата (вж. точка 4.2). Всички пациенти са получавали поддържащи грижи, които включват трансфузии на RBC.

От 178 включени пациенти 62% са мъже и 80% са от бялата раса. Медианата на възрастта е 72 години (диапазон: 39 до 87 години), като 20% (36/178) от пациентите са < 65 години, 47% (84/178) са ≥ 65 до < 75 години и 33% (58/178) са ≥ 75 години. Общо 118 пациенти получават иметелстат за период с медиана 7,8 месеца (диапазон: 0,03 до 32,5 месеца), а 59 пациенти получават плацебо за период с медиана 6,5 месеца (диапазон: 0,03 до 26,7 месеца). Медианата на времето на проследяване е 19,5 месеца (диапазон: 1,4 до 36,2) в групата на иметелстат и 17,5 месеца (диапазон: 0,7 до 34,3) в групата на плацебо. Основните характеристики на заболяването на изходно ниво на популацията за ефикасност са показани в таблица 6.

Таблица 6: Характеристики на заболяването на изходно ниво на пациенти с МДС в проучването фаза 3 MDS3001

Характеристики на заболяването	Иметелстат (N = 118)	Плацебо (N = 60)
Време до първоначалната диагноза		
Медиана, години	3,5	2,8
Скор по ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: Асимптоматични	42 (35,6)	21 (35)
1: Симптоматични, изцяло амбулаторни	70 (59,3)	39 (65)
2: Симптоматични, на легло през по-малко от 50% от деня	6 (5,1)	0
Класификация на риска според IPSS, n (%)		
Нисък	80 (67,8)	39 (65)
Среден-1	38 (32,2)	21 (35)
Предходен товар от трансфузии на RBC^a, n (%)		
4 до 6 единици	62 (52,5)	33 (55)
> 6 единици	56 (47,5)	27 (45)
Класификация според СЗО (2008 г.), n (%)		
RS+ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- ^b	44 (37,3)	23 (38,3)
Липсва	1 (0,8)	0
Серумен еритропоетин на изходно ниво (EPO), n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Липсва	5 (4,2)	2 (3,3)
Предходна употреба на ESA, n (%)		
Да	108 (91,5)	52 (86,7)
Не	10 (8,5)	8 (13,3)

Съкращения: ECOG = Източна кооперативна онкологична група (Eastern cooperative oncology group); ESA = средство, стимулиращо еритропоезата; IPSS = Международна прогнозна система за оценяване (International Prognostic Scoring System); МДС = миелодиспластични синдроми; RS+ = положителни за пръстеновидни сидеробласти; RS- = отрицателни за пръстеновидни сидеробласти; СЗО = Световна здравна организация.

^a Предходен товар от трансфузия на RBC се определя като максималния брой трансфузирани единици RBC за период от 8 седмици по време на 16-те седмици преди рандомизацията.

^b RS+ включва: рефрактерна анемия с пръстеновидни сидеробласти (RARS)/рефрактерна цитопения с многолинейна дисплазия и ≥ 15% пръстеновидни сидеробласти (RCMD-RS).

^b RS- включва: други.

Ефикасността се определя въз основа на дела на пациентите, които постигат 8-седмична и 24-седмична независимост от трансфузия на червени кръвни клетки (RBC-TI). RBC-TI се представя като липса на трансфузия(и) на RBC съответно по време на всеки последователен 8-седмичен (56-дневен) период и по време на всеки последователен 24-седмичен (168-дневен) период, независимо от преустановяването на лечението или употребата на последваща

противоракова терапия (стратегия за политика на лечение). Резултатите за ефикасност са обобщени в таблица 7.

Таблица 7: Резултати за ефикасност в проучването фаза 3 MDS3001

	Иметелстат (N = 118)	Плацебо (N = 60)
Честота на ≥ 8-седмичен период на RBC TI през първите 24 седмици ^a		
≥ 8-седмичен период на RBC TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95% CI за честота на отговор (%) ^{ab}	(22,4, 39,7)	(3,8, 20,5)
%-на разлика (95% CI) ^b	20,5 (6,8, 31,5)	
p-стойност ^г	0,002	
Честота на ≥ 24-седмичен период на RBC TI през първите 48 седмици		
≥ 24-седмичен период на RBC TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95% CI за честота на отговор (%) ^{ab}	(17,9, 34,3)	(0,4, 11,5)
%-на разлика (95% CI) ^b	22,1 (10,3, 31,5)	
p-стойност ^г	< 0.001	

CI = доверителен интервал; RBC = червени кръвни клетки; TI = независимост от трансфузия.

^a TI независимо от преустановяванията на лечението или употребата на последваща противоракова терапия (стратегия за политика на лечение).

^b Деведесет и пет процентният CI за честота на отговор се базира на доверителния интервал по точния метод на Clopper-Pearson.

^c Деведесет и пет процентният CI за разлика се базира на метода Wilson Score.

^d p-стойността се базира на теста на Cochran Mantel-Haenszel, стратифициран по предходен товар от трансфузии на RBC (≤ 6 спрямо > 6 единици RBC) и рисковата група според IPSS (ниска спрямо средна-1 степен).

Медианата на продължителността на ≥ 8 -седмичния период на RBC TI е 51,6 седмици и медианата на повишаването на хемоглобина (Hb) по време на най-дългия период на RBC TI е 3,55 g/dl при респондерите на иметелстат.

Ефектът от лечението с иметелстат върху RBC-TI ≥ 8 седмици си съответства във всички клинично значими подгрупи на характеристиките на заболяването, включително при пациенти без пръстеновидни сидеробласти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rytelo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на миелодиспластични синдроми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Иметелстат се прилага като интравенозна инфузия. Не са провеждани проучвания с други начини на приложение.

При пациенти с МДС, получаващи интравенозна инфузия на 7,1 mg/kg иметелстат в продължение на 2 часа, геометричната средна (коефициент на вариация [CV] %) максимална концентрация (C_{max}) в плазмата е 89,5 mcg/ml (27,3%) с пикови концентрации, наблюдавани в края на инфузията. Въз основа на C_{max} иметелстат не кумулира между циклите на лечение след прилагане на всеки четири седмици при пациенти с МДС.

Разпределение

Свързването на иметелстат с човешките плазмени протеини е 94%.

Биотрансформация

Иметелстат вероятно се метаболизира чрез нуклеази в тъканите на по-малки фрагменти.

Елиминиране

Геометричният среден (CV%) привиден полуживот на иметелстат в плазмата е приблизително 4,9 часа (43,2%) при пациенти с МДС след доза 7,1 mg/kg.

Линейност/нелинейност

Плазмената AUC_{0-24h} на иметелстат се повишава повече от пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 0,4 до 11,0 mg/kg.

Специални популации

Липсват данни за оценка на фармакокинетиката на иметелстат при специални популации.

Сред пациентите с МДС, които получават иметелстат по време на проучването MDS3001, въз основа на изследване на чернодробната функция (NCI-ODWG) 31 пациенти имат леко отклонение в чернодробните функционални показатели (общ билирубин $\leq$ ГГН и AST $>$ ГГН или общ билирубин $> 1 \times$ до $1,5 \times$ ГГН (степен 1) и всяка стойност на AST), 17 пациенти имат средна степен на отклонение в чернодробните функционални показатели (общ билирубин $> 1,5 \times$ до $3 \times$ ГГН (степен 2) и всяка стойност на AST) и 2 пациенти имат тежко отклонение в чернодробните функционални показатели (общ билирубин $> 3 \times$ ГГН (степен 3) и всяка стойност на AST).

Въз основа на креатининовия клирънс (CrCL) 42 пациенти имат лека степен на бъбречно увреждане (CrCL 60 до < 90 ml/min), 39 пациенти имат умерена степен на бъбречно увреждане (CrCL 30 до < 60 ml/min) и 1 пациент има тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL 15 до < 30 ml/min).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

В 6-месечно проучване при мишки и 9-месечно проучване при маймуни се наблюдават свързани с дозата повишения на теглото на черния дроб и бъбреците. Микроскопският анализ показва леки до умерени промени в черния дроб (огнища на възпалителни клетки, увеличаване на клетките на Kupffer, отлагане на пигмент, телеангиектазии) и промени в бъбреците (мезангиално удебеляване, гломерулонефрит/склероза, интерстициално отлагане, кръвоизлив в бъбречните тубули, протеинови отлагания). Тези промени напълно се възстановяват или намаляват по тежест след 8- до 14-седмичния период без лечение. Няма значими промени в чернодробните или бъбречните функционални показатели. В тези проучвания нивото без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) при мишки и най-високата не силно токсична доза (HNSTD) при маймуни се определят като най-високите приложени дози, които водят до експозиции съответно 2,4 и 28,1 пъти експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с иметелстат.

Генотоксичност

Иметелстат не проявява генотоксичен потенциал в проучвания *in vitro* и *in vivo*.

Фертилитет

Оценката на ефектите върху репродуктивните органи при проучвания за хронична токсичност при многократно прилагане показва потенциал за увреждане на фертилитета при женските животни. При маймуни, на които са прилагани 14,1 mg/kg веднъж седмично в продължение на 9 месеца, се наблюдава атрофия на ендометриума на матката при средна експозиция (въз основа на AUC), приблизително 20,0 пъти експозицията при хора при препоръчителната клинична доза. Този ефект е обратим след 14-седмичен период на възстановяване.

Не са наблюдавани макроскопски или хистологични промени в мъжките репродуктивни тъкани при нито една тествана доза в проучвания за хронична токсичност при многократно прилагане (до 18,8 mg/kg при мишки и 14,1 mg/kg при маймуни) със средни експозиции (въз основа на AUC) 2,4 пъти (при мишки) и 28,1 пъти (при маймуни) експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

Ембриофетално развитие

В проучвания за токсичност за ембриофеталното развитие при бременни мишки и зайци се прилагат дози иметелстат 4,7, 14,1 или 28,2 mg/kg по време на периода на органогенеза. Иметелстат не е тератогенен и няма доказателства за фетални малформации при мишки. Увеличение на слети стернални плочки е отбелязано при 28,2 mg/kg при зайци, доза, която се счита за токсична за майката въз основа на намаляването на средното гестационно тегло. Ембриолетални ефекти са наблюдавани при 28,2 mg/kg и при двата вида, отбелязани като повишени постимплантационни загуби поради увеличаване на ранната резорбция, което води до намаляване на жизнеспособните фетуси и размера на поколението за животно. Не се наблюдава значително увеличаване на постимплантационните загуби при експозиции (въз основа на AUC) до 1,5 пъти (при мишки) или 13,0 пъти (при зайци) експозицията при хора при препоръчителната клинична доза. Значението на тези ефекти при хора не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Приготвен разтвор

Реконституиран разтвор

Да се използва незабавно за приготвяне на разределения разтвор за интравенозна инфузия.

Разреден разтвор

Да се използва в рамките на 48 часа, когато се съхранява в хладилник при 2 °C до 8 °C (включва общото време от времето на реконституиране до приключването на инфузията).

Да се използва в рамките на 18 часа, когато се съхранява на стайна температура при 20 °C до 25 °C (включва общото време от времето на реконституиране до приключването на инфузията).

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 48 часа при 2 °C до 8 °C или за 18 часа при 20 °C до 25 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Rytelo 47 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор се доставя в 8 ml флакон от прозрачно стъкло тип 1 с хлоробутилова гумена запушалка и отчупваща се алуминиева обкатка с тъмнозелена пластмасова капачка.

Вид опаковка: 1 флакон.

Rytelo 188 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор се доставя в прозрачен, 10 ml флакон от прозрачно стъкло тип 1 с хлоробутилова гумена запушалка и отчупваща се алуминиева обкатка с тъмносиня пластмасова капачка.

Вид на опаковката: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Указания за приготвяне, приложение и работа

Rytelo се предлага като бял до почти бял или бледожълт лиофилизиран прах само за интравенозна инфузия и трябва да се реконституира и разрежи преди приложение.

Реконституиране

- Изчислете дозата Rytelo (общо mg) въз основа на телесното тегло на пациента (kg):
Телесно тегло (X kg)) × доза (7,1 mg/kg, освен ако има основание за намаляване на дозата до 5,6 mg/kg или 4,4 mg/kg).
- Определете броя на необходимите флакони Rytelo. Възможно е да е необходим повече от един флакон за постигане на пълна доза. Всеки флакон Rytelo съдържа 47 mg или 188 mg.
- Извадете флаконите Rytelo от хладилника. Оставете флаконите за 10 до 15 минути (не повече от 30 минути) да се затоплят до стайна температура от 20 °C до 25 °C преди реконституиране.

- Реконституирайте всеки флакон Rytelo според количеството на активното вещество и посочените по-долу указания.
 - *Флакони Rytelo, съдържащи 47 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор*
Инжектирайте 1,8 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор директно в лиофилизирания прах за обем за доставяне 1,5 ml. Крайната концентрация на реконституирания разтвор ще е 31,4 mg/ml на флакон.
 - *Флакони Rytelo, съдържащи 188 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор*
Инжектирайте 6,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор директно в лиофилизирания прах за обем за доставяне 6,0 ml. Крайната концентрация на реконституирания разтвор ще е 31,4 mg/ml на флакон.

Всеки флакон съдържа излишък за отчитане на загубата на течност по време на приготвянето и изтеглянето на реконституирания разтвор, което води до крайната концентрация 31,4 mg/ml, посочена по-горе.

- Завъртете внимателно всеки флакон, за да избегнете образуване на пяна, докато прахът се разтвори напълно (не повече от 15 минути). Не разклащайте.
- Проверете визуално реконституирания разтвор за видими частици и промяна на цвета преди разреждане. Приготвеният разтвор във всеки флакон трябва да изглежда бистър до леко мътен, практически без признаци на контаминация и/или видими частици. Да не се използва при наличие на промяна на цвета или видими частици.
- Използвайте реконституирания разтвор незабавно за приготвяне на разределения разтвор Rytelo в инфузионния сак (вж. точка 6.3).

Разреждане

- Изчислете обема на реконституирания разтвор, необходим за пациента, въз основа на телесното тегло на пациента.

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (7,1 mg/kg, освен ако има основание за намаляване на дозата до 5,6 mg/kg или 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (концентрация на реконституирания разтвор)}}$$

- Към 500 ml инфузионен сак с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) добавете необходимия обем от реконституирания разтвор. Изхвърлете излишната течност, останала във флакона(ите), която не е нужна за постигане на необходимата доза.
- Внимателно обърнете инфузионния сак поне 5 пъти, за да сте сигурни, че реконституираният разтвор е добре размесен. Не разклащайте инфузионния сак преди приложение.

Съхранение на разределения разтвор

- Да се използва в рамките на 48 часа, когато се съхранява в хладилник при 2 °C до 8 °C (включва общото време от времето на реконституиране до приключването на инфузията), вижте точка 6.3.
- Да се използва в рамките на 18 часа, когато се съхранява на стайна температура при 20 °C до 25 °C (включва общото време от времето на реконституиране до приключването на инфузията), вижте точка 6.3.

Изхвърляне

- Няма специални изисквания за изхвърляне. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 март 2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

ADON B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rytelo 47 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
иметелстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа иметелстат натрий, еквивалентно на 47 mg иметелстат. След
реконституиране 1 ml разтвор съдържа 31,4 mg иметелстат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев карбонат и/или хлороводородна киселина (за корекция на pH).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1894/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rytelo 47 mg прах за концентрат

иметелстат

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. приложение след реконституиране и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

47 mg

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rytelo 188 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
иметелстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа иметелстат натрий, еквивалентно на 188 mg иметелстат. След
реконституиране 1 ml разтвор съдържа 31,4 mg иметелстат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев карбонат и/или хлороводородна киселина (за корекция на pH).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1894/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rytelo 188 mg прах за концентрат

иметелстат

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. приложение след реконституиране и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

188 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rytelo 47 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Rytelo 188 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор иметелстат (imetelstat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rytelo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Rytelo
3. Как ще Ви се прилага Rytelo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Rytelo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rytelo и за какво се използва

Rytelo е лекарство, което съдържа активното вещество иметелстат. Иметелстат е вид лекарство, наречено „инхибитор на теломеразата“.

Rytelo се използва при възрастни с анемия (ниски нива на червените кръвни клетки), причинена от миелодиспластичен синдром (МДС), вид рак. Използва се за лечение на анемия при пациенти, които имат нужда от трансфузии на червени кръвни клетки и които не се повлияват добре или не могат да получават еритропоетин (хормон, който стимулира производството на червени кръвни клетки).

При МДС костният мозък не произвежда достатъчно здрави кръвни клетки и в кръвта и/или костния мозък има аномални клетки, които не се развиват правилно. Това може да доведе до анемия и да Ви кара да усещате умора или липса на енергия.

Rytelo действа, като блокира ензим (протеин), наречен „теломераза“, който помага на раковите клетки да растат и да се делят. Това спира растежа на аномални ракови клетки в костния мозък и позволява на костния мозък да произвежда нормални кръвни клетки, което Ви кара да се чувствате не толкова уморени.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Rytelo

Не използвайте Rytelo

- ако сте алергични към иметелстат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, **преди да Ви бъде приложен Rytelo**, ако:

- сте жена, която може да има деца – вижте „Бременност и кърмене“ и „Фертилитет“ в точка 2
- наскоро сте имали реакции като по-лесно образуване на синини, по-голямо от очакваното кървене, кървене от носа, кръв в урината или изпражненията, или някакви други признаци на кървене
- имате признаци на инфекция като повишена температура, втрисане, чувство на неразположение или някакви други признаци на инфекция.

Състоянията на кървене, образуване на синини или инфекция може да се влошат, ако определени видове кръвни клетки започнат да намаляват, след като използвате Rytelo – вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

За да контролира броя на Вашите кръвни клетки и да Ви наблюдава за конкретни нежелани реакции, Вашият лекар или медицинска сестра:

- ще прави кръвни изследвания преди всяка доза,
- ще прави допълнителни кръвни изследвания всяка седмица след първите две дози и
- може да Ви даде лекарства за борба с инфекция или за образуванеотде на повече кръвни клетки, ако броят на Вашите кръвни клетки е нисък.

Възможни са нежелани реакции, наречени „**реакции, свързани с инфузията**“ по време на прилагането или скоро след като Ви е приложен Rytelo. Тези реакции може да са от леки до тежки. За предотвратяване на тези реакции ще Ви бъдат давани лекарства най-малко 30 минути преди прилагането на Rytelo и ще бъдете наблюдавани отблизо най-малко един час след това.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите признаци на реакция, свързана с инфузията, включително: ниско или много високо кръвно налягане; внезапен задух; липса на енергия; чувство на неразположение; главоболие; гадене; повръщане; диария; необичайно силно изпотяване; сърбеж или зачервяване на кожата; подуване; повишена температура; болка в някои части на тялото (като болка в гърдите, стомаха, ставите, гърба или костите) – вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Деца и юноши

Rytelo не трябва да се прилага на деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото не е известно дали лекарството е безопасно за употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Rytelo

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност преди да започнете да използвате Rytelo.

- **Бременност**

Иметелстат **не се препоръчва** по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

На жените, които могат да забременеят, трябва да бъде препоръчано да използват ефективна контрацепция (контрол на раждаемостта) по време на лечение с Rytelo и в продължение най-малко на 1 седмица след последната доза. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра за най-добрата контрацепция, която да използвате, за да се предотврати бременност. **Кажете веднага на Вашия лекар**, ако забременеете или смятате, че сте бременна, по време на лечението с Rytelo. Вашият лекар или медицинска сестра ще провери дали сте бременна чрез тест преди започване на лечението.

- **Кърмене**

Не е известно дали иметелстат се отделя в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. **Не трябва да кърмите** по време на лечение с Rytelo и в продължение на 1 седмица след последната доза.

Фертилитет

Rytelo може да намали фертилитета при жени. Това означава, че ако сте жена, може да Ви е трудно да забременеете по време на или след лечение с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Rytelo повлиява в малка степен способността за шофиране, колоездене или работа с инструменти или машини. Не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с инструменти или машини, ако се чувствате уморени или слаби или имате симптоми, които могат да повлияят на способността Ви да правите тези неща, докато симптомите не изчезнат – вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Rytelo съдържа натрий

Това лекарство съдържа 35 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза (дозата за пациент с тегло 80 kg). Това количество е еквивалентно приблизително на 1,8% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как ще Ви се прилага Rytelo

Rytelo ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра с опит в лечението на заболявания на кръвта.

Как ще се прилага Rytelo

- Лекарството ще се прилага във вена като инфузия (вливане).
- Обикновено Rytelo се прилага в продължение на 2 часа.
- Лекарството се прилага на всеки 4 седмици.

Колко Rytelo ще Ви се прилага

Препоръчителната доза е 7,1 mg Rytelo на всеки килограм от телесното Ви тегло. Вашият лекар ще реши дали дозата е подходяща за Вас. В зависимост от това как реагирате на лекарството Вашият лекар може:

- да прекъсне и започне отново инфузията с по-бавна скорост
- да отложи прилагането на инфузията и да го планира за друг ден
- да намали Вашата доза
- или да спре лечението с Rytelo.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да Ви се прилага лечение с Rytelo.

Лекарства, давани преди лечение с Rytelo

Най-малко 30 минути преди всяка доза Rytelo Вашият лекар или медицинска сестра ще ви даде лекарства за смекчаване на нежеланите реакции, причинени от инфузията (реакции, свързани с инфузията) – вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“ и точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Ако пропуснете доза

Ако пропуснете или бъде отложено посещение за прилагане на доза Rytelo, много важно е възможно най-скоро да уговорите друго посещение. След това графикът на дозиране ще продължи, както е предписано – на всеки 4 седмици.

Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза Rytelo

Тъй като инфузията ще се прилага от обучен медицински специалист в здравно заведение, малко вероятно е да възникне предозиране. Ако това се случи, Вашият лекар или медицинска сестра ще провери за нежелани реакции.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някой от следните признаци на тези сериозни нежелани реакции. **Възможно е да имате нужда от спешна медицинска помощ.**

Много чести: (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Ниски нива на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения)
 - което може да включва следните симптоми: по-лесно образуване на синини или по-голямо от очакваното кървене, насиняване или събиране на кръв извън кръвоносен съд (хематом), продължително кървене от порязвания, кървене от носа, кървене в червата, кръв в урината или изпражненията или черни изпражнения.
- Ниски нива на неутрофилите в кръвта (неутропения)
 - което може да включва следните симптоми: повишена температура, кашлица, възпалено гърло, втрисане, неразположение или всеки друг признак на инфекция.

Чести: (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Реакции, свързани с инфузията (някои събития, започващи по време на или след инфузията)
 - които може да бъдат сериозни или не и може да включват едно или повече от следните: ниско или много високо кръвно налягане; внезапен задух; липса на

енергия; чувство на неразположение; главоболие; гадене; повръщане; диария; необичайно силно изпотяване; сърбеж или зачервяване на кожата; подуване; повишена температура; болка в някои части на тялото (като болка в гърдите, стомаха, ставите, гърба или костите).

- Отравяне на кръвта (сепсис)

Други нежелани реакции

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Много чести: (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- понижени нива на белите кръвни клетки (левкопения) – видно от кръвни изследвания
- слабост или общо усещане за липса на енергия и сила (астения)
- умора
- главоболие
- инфекция на пикочните пътища
- повишени нива на чернодробните ензими – видно от кръвни изследвания

Чести: (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка в ставите
- сърбеж по кожата
- примаяване
- неравномерно или неестествено бързо сърцебиене (предсърдно мъждене или предсърдно трептене).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Rytelo

Rytelo ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

Подробностите за съхранението са, както следва:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“.
- Неотворен флакон: Да се съхранява в хладилник (2 °C– 8 °C). Да не се замразява.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rytelo

- Активното вещество: иметелстат Всеки флакон съдържа иметелстат натрий, еквивалентно на 47 mg или 188 mg иметелстат. След реконституиране всеки милилитър разтвор съдържа 31,4 mg иметелстат.
- Други съставки: натриев карбонат и/или хлороводородна киселина (за корекция на pH) – вижте точка 2 „Rytelo съдържа натрий“.

Как изглежда Rytelo и какво съдържа опаковката

Rytelo е бял до почти бял или бледожълт прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат). Rytelo се доставя в еднодозов флакон, съдържащ 47 mg или 188 mg иметелстат.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

ADON B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Не използвайте този лекарствен продукт след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и върху картонената опаковка след „Годен до:/EXP“.

Указания за приготвяне, приложение и работа

Броят на използваните флакони за еднократна доза ще зависи от теглото на пациента.

Rytelo се предлага като бял до почти бял или бледожълт лиофилизиран прах само за интравенозна инфузия и трябва да се реконституира и разрежи преди приложение.

Премедикация и наблюдение за реакции, свързани с инфузията

Трябва да се приложи премедикация преди всяка доза Rytelo, за да се предотвратят или намалят потенциални реакции, свързани с инфузията. На пациентите трябва да се направи премедикация с дифенхидрамин (25 до 50 mg) и хидрокортизон (100 до 200 mg) или еквивалент най-малко 30 минути преди дозата на Rytelo.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции най-малко един час след приключване на инфузията. Вижте точки 4.2 и 4.4 на КХП за лечение на симптомите.

Реконституиране

- Изчислете дозата на Rytelo (общо mg) въз основа на телесното тегло на пациента (kg).
Телесно тегло (X kg) × доза (7,1 mg/kg, освен ако има основание за намаляване на дозата до 5,6 mg/kg или 4,4 mg/kg).

- Определете броя на необходимите флакони Rytelo. Възможно е да е необходим повече от един флакон за постигане на пълна доза. Всеки флакон Rytelo съдържа 47 mg или 188 mg.
- Извадете флаконите Rytelo от хладилника. Оставете флаконите за 10 до 15 минути (не повече от 30 минути) да се затоплят до стайна температура от 20 °C до 25 °C преди реконституиране.
- Реконституирайте всеки флакон с Rytelo според количеството на активното вещество и посочените по-долу указания.
 - *Флакони Rytelo съдържащи 47 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор*
Инжектирайте 1,8 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор директно в лиофилизирания прах за обем на доставяне 1,5 ml. Крайната концентрация на реконституирания разтвор ще е 31,4 mg/ml на флакон.
 - *Флакони Rytelo съдържащи 188 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор*
Инжектирайте 6,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор директно в лиофилизирания прах за обем на доставяне 6,0 ml. Крайната концентрация на реконституирания разтвор ще е 31,4 mg/ml на флакон.

Всеки флакон съдържа излишък за отчитане на загубата на течност по време на приготвянето и изтеглянето на реконституирания разтвор, което води до крайната концентрация от 31,4 mg/ml, посочена по-горе.

- Завъртете внимателно всеки флакон, за да избегнете образуване на пяна, докато прахът се разтвори напълно (не повече от 15 минути). Не разклащайте.
- Проверете визуално реконституирания разтвор за видими частици и промяна на цвета преди разреждане. Приготвеният разтвор във всеки флакон трябва да изглежда бистър до леко мътен разтвор, практически без признаци на контаминация и/или видими частици. Да не се използва при наличие на промяна на цвета или частици.
- Използвайте реконституирания разтвор незабавно за приготвяне на разределения разтвор на Rytelo в инфузионния сак.

Разреждане

- Изчислете обема на реконституирания разтвор, необходим за пациента, въз основа на телесното тегло на пациента.

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (7,1 mg/kg, освен ако има основание за намаляване на дозата до 5,6 mg/kg или 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (концентрация на реконституирания разтвор)}}$$

- Към 500 ml инфузионен сак с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) добавете необходимия обем от реконституирания разтвор. Изхвърлете излишната течност, останала във флакона(ите), която не е нужна за постигане на необходимата доза.
- Внимателно обърнете инфузионния сак поне 5 пъти, за да сте сигурни, че реконституираният разтвор е добре размесен. Не разклащайте инфузионния сак преди приложение.

Съхранение на разределения разтвор

- Да се използва в рамките на 48 часа, когато се съхранява в хладилник при 2 °C до 8 °C (включва общото време от времето на реконституиране до приключването на инфузията).
- Да се използва в рамките на 18 часа, когато се съхранява на стайна температура при 20 °C до 25 °C (включва общото време от времето на реконституиране до приключването на инфузията).

- Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 48 часа при 2 °C до 8 °C или за 18 часа при 20 °C до 25 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на съхранение при употреба и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако реконституирането и разреждането са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Начин на приложение

- Приложете разредения разтвор като интравенозна инфузия в продължение на 2 часа (т.е. 250 ml/h). Не прилагайте като интравенозен болус.
- За намаляване на скоростта на инфузията, което може да се наложи поради реакции, свързани с инфузията, вижте по-долу, както и точка 4.2, Таблица 3 на КХП.

Промени на скоростта на приложение при реакции, свързани с инфузията

Нежелана реакция	Степен на тежест ^a	Поява	Промяна на лечението
Реакции, свързани с инфузията (вижте точки 4.4 и 4.8 на КХП)	Степен 2 или 3	Първа и втора	- Прекъсване на инфузията до отшумяване или докато интензивността на нежеланите реакции се понижи до степен 1^a - Възобновяване на лечението с 50% от скоростта на инфузията, приложена преди нежеланите реакции (т.е. 125 ml/час)

Степен 1: лека; степен 2: умерена; степен 3: тежка

Изхвърляне

- Няма специални изисквания за изхвърляне. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.