

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rytelo 47 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Rytelo 188 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rytelo 47 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder imetelstatnatrium svarende til 47 mg imetelstat.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml af opløsningen 31,4 mg imetelstat.

Rytelo 188 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder imetelstatnatrium svarende til 188 mg imetelstat.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml af opløsningen 31,4 mg imetelstat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til offwhite eller let gulligt frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rytelo er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med transfusionsafhængig anæmi som følge af myelodysplastisk syndrom (MDS) med meget lav, lav eller mellemhøj risiko, som ikke har en isoleret deletion 5q (non-del 5q) cytogenetisk anormalitet, og som har haft utilfredsstillende respons på eller ikke er egnede til erythropoietin-baseret terapi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Rytelo skal administreres og overvåges under tilsyn af læger og sundhedspersoner med erfaring i hæmatologiske sygdomme og behandling af disse.

Det anbefales, at der indhentes et komplet blodbillede og levertal forud for administration af hver enkelt dosis. Desuden anbefales det, at der indhentes et blodbillede ugentligt efter de første to doser (se pkt. 4.4).

Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest forud for administration af den første dosis af Rytelo (se pkt. 4.6).

Dosering

Den anbefalede dosis af Rytelo er 7,1 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion en gang hver 4. uge. Rytelo skal seponeres, hvis der ikke sker en reduktion i patientens erythrocyttransfusionsbyrde efter 24 ugers behandling (6 doser), eller når som helst der opstår uacceptabel toksicitet.

Præmedicinering mod potentielle infusionsrelaterede reaktioner

Patienten skal præmedicineres med diphenhydramin (25 til 50 mg) og hydrokortison (100 til 200 mg) eller tilsvarende mindst 30 minutter før administration af Rytelo. For at forebygge eller reducere potentielle infusionsrelaterede reaktioner skal præmedicineringen administreres før en hvilken som helst dosis af Rytelo (se pkt. 4.4).

Dosisændringer

Tabel 1 viser anbefalede dosisreduktioner ved alle bivirkninger af grad 3 og grad 4.

Håndteringen af bivirkninger af grad 3 og grad 4 kan kræve udsættelse af en dosis, dosisreduktion eller seponering af behandlingen, som vist i tabel 2, tabel 3 og tabel 4. Behandlingen med Rytelo skal seponeres permanent, hvis patienten ikke tåler det laveste dosisniveau på 4,4 mg/kg.

Tabel 1: Anbefalet dosisreduktion ved alle bivirkninger af grad 3 og grad 4

Dosisreduktion	Nuværende dosis	Nedsat dosis
Første dosisreduktion	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Anden dosisreduktion	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hæmatologiske bivirkninger af grad 3 og grad 4

Administration af Rytelo skal udsættes, hvis det absolutte neutrofiltal er under $1,0 \times 10^9/l$, eller trombocytallet er under $50 \times 10^9/l$. Dosis skal ændres som beskrevet i tabel 2.

Tabel 2: Dosisændringer ved hæmatologiske bivirkninger af grad 3 og grad 4

Bivirkning	Sværhedsgrad ^{a, b}	Forekomst	Behandlingsændring
Trombocytopeni (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3	Første	• Udsæt behandlingen, indtil trombocytallet er $\geq 50 \times 10^9/l$ • Genoptag ved samme dosisniveau
		Anden og tredje	• Udsæt behandlingen, indtil trombocytallet er $\geq 50 \times 10^9/l$ • Genoptag ved ét dosisniveau under
	Grad 4	Første og anden	• Udsæt behandlingen, indtil trombocytallet er $\geq 50 \times 10^9/l$ • Genoptag ved ét dosisniveau lavere

Bivirkning	Sværhedsgrad ^{a, b}	Forekomst	Behandlingsændring
Neutropeni (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3	Første	• Udsæt behandlingen, indtil det absolutte neutrofilital er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Genoptag ved samme dosisniveau
		Anden og tredje	• Udsæt behandlingen, indtil det absolutte neutrofilital er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Genoptag ved ét dosisniveau lavere
	Grad 4	Første og anden	• Udsæt behandlingen, indtil det absolutte neutrofilital er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Genoptag ved ét dosisniveau lavere

^a Sværhedsgrad baseret på *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, version 4.03.

^b Grad 3: svær, grad 4: livstruende.

Non-hæmatologiske bivirkninger

Tabel 3 viser ændringer af dosisadministration ved infusionsrelaterede reaktioner.

Tabel 3: Ændringer af dosisadministration ved infusionsrelaterede reaktioner

Bivirkning	Sværhedsgrad ^{a, b}	Forekomst	Behandlingsændring
Infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 2 eller 3	Første og anden	• Afbryd infusionen indtil resolution, eller indtil bivirkningens intensitet er faldet til grad 1^b • Genstart infusionen ved 50 % af den infusionshastighed, der blev anvendt før bivirkningen (dvs. 125 ml/t)
		Tredje	• Grad 2: Stop infusionen. Genoptag eventuelt ved næste dosisadministration • Grad 3: Sponer behandlingen
	Grad 4	Første	• Stop infusionen • Administrer understøttende behandling efter behov, og seponer behandlingen

^a Sværhedsgrad baseret på *NCI CTCAE*, version 4.03.

^b Grad 1: let, grad 2: moderat, grad 3: svær, grad 4: livstruende.

Tabel 4 viser dosisændringer ved andre lægemiddelrelaterede bivirkninger, herunder forhøjede levertal.

Tabel 4: Dosisændringer ved non-hæmatologiske bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad ^{a, b}	Forekomst	Behandlingsændring
Andre lægemiddel-relaterede bivirkninger, herunder forhøjede levertal (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	Første og anden	• Udsæt behandlingen, indtil bivirkningen er af grad 1^b eller ved graden ved <i>baseline</i> • Genoptag ved ét dosisniveau lavere

^a Sværhedsgrad baseret på *NCI CTCAE*, version 4.03.

^b Grad 1: let, grad 3: svær, grad 4: livstruende

Oversprungne doser

Hvis en planlagt dosis springes over, skal patienten have administreret Rytelo snarest muligt, hvorefter doseringen fortsættes som ordineret med 4 uger mellem doserne.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjusteringer hos ældre patienter (≥ 65 år).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjusteringer hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCL] 30 til < 90 ml/min). Der er ikke nok data vedrørende patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 15 til < 30 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet til at understøtte en dosis anbefaling (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let til moderat unormale levertal (total-bilirubin $\leq$ øvre grænse for normal [ULN] og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller total-bilirubin $> 1\times$ til $1,5\times$ ULN (grad 1) og enhver ASAT) eller (total-bilirubin $> 1,5\times$ til $3\times$ ULN (grad 2) og enhver ASAT). Der er ikke nok data vedrørende patienter med svært unormale levertal (total-bilirubin $> 3\times$ ULN (grad 3) og enhver ASAT) til at understøtte en dosis anbefaling (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Rytelos sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 28 dage til under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Det er ikke relevant at anvende Rytelo til børn i alderen under 28 dage.

Administration

Rytelo er til intravenøs anvendelse.

Rytelo leveres kun til engangsbrug.

Rytelo skal rekonstitueres og fortyndes vha. aseptiske teknikker under tilsyn af sundhedspersoner forud for administration som en intravenøs infusion.

Den intravenøse infusion skal administreres over en periode på 2 timer (dvs. 250 ml/t). Se tabel 3 i pkt. 4.2 for at få oplysninger om reducerede infusionshastigheder, der kan blive nødvendige som følge af infusionsrelaterede reaktioner. Lægemidlet må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusadministration.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Trombocytopeni

Der er rapporteret om trombocytopeni under behandling med Rytelo, herunder ny eller forværret trombocytopeni af grad 3 eller grad 4 (se pkt. 4.8). Et komplet blodbillede skal kontrolleres forud for hver dosis af Rytelo, ugentligt efter administration af de første to doser samt ved alle tilfælde af trombocytopeni af grad 3 eller grad 4 eller som klinisk indiceret. Patienter med trombocytopeni af grad 3 eller grad 4 skal overvåges for blødningshændelser som en sikkerhedsforanstaltning. Behovet for trombocyttransfusion skal vurderes efter klinisk behov. Patienten skal informeres om straks at rapportere alle tegn eller symptomer på blå mærker eller blødning. Den næste dosis skal udsættes og behandlingen genoptages ved samme eller nedsat dosis som anbefalet (se pkt. 4.2).

Neutropeni

Der er rapporteret om neutropeni under behandling med Rytelo, herunder ny eller forværret neutropeni af grad 3 eller grad 4 (se pkt. 4.8), og der kan forekomme febril neutropeni. Et komplet blodbillede skal kontrolleres forud for hver dosis af Rytelo, ugentligt efter administration af de første to doser samt ved alle tilfælde af neutropeni af grad 3 eller grad 4. Patienter med neutropeni af grad 3 eller grad 4 skal overvåges for infektioner, herunder sepsis, som en sikkerhedsforanstaltning. Der skal administreres granulocyt-kolonistimulerende faktorer og antiinfektiva som klinisk indiceret. Patienten skal informeres om straks at rapportere alle tegn og symptomer på neutropeni, for eksempel feber eller infektion. Den næste dosis skal udsættes og behandlingen genoptages ved samme eller nedsat dosis som anbefalet (se pkt. 4.2).

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er rapporteret om infusionsrelaterede reaktioner under behandling med Rytelo, som generelt var af let eller moderat sværhedsgrad (se pkt. 4.8). De mest almindelige symptomer var hovedpine og rygsmærter. Andre bivirkninger af betydning var grad 3 hypotension, hypertension, hypertensiv krise samt ikke-hjerte-relaterede brystsmærter. Patienter, der fik infusionsrelaterede reaktioner, oplevede som regel disse under infusionen eller kort efter infusionens afslutning.

Patienten skal præmedicineres mindst 30 minutter forud for administration af Rytelo for at reducere risikoen for, at der opstår infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.2). Patienten skal overvåges for bivirkninger i mindst én time efter afslutning af infusionen.

Symptomer på infusionsrelaterede reaktioner skal håndteres med understøttende behandling. Desuden kan følgende overvejes: afbrydelse af infusionen, nedsættelse af infusionshastigheden eller seponering af behandlingen, alt efter sværhedsgrad og hyppighed af forekomst, som anbefalet (se pkt. 4.2).

Embryoføtal toksicitet

Baseret på fund hos dyr kan Rytelo forårsage embryoføtal skade ved administration til en gravid kvinde. Administration af imetelstat til drægtige mus og kaniner under organogenese førte til embryoføtal mortalitet ved eksponering hos moderdyr ($AUC \geq 3,4$ gange eksponering hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

Gravide kvinder skal informeres om den potentielle risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder skal informeres om at bruge sikker kontraception under behandlingen med Rytelo og i mindst 1 uge efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Hjælpestoffer, som behandlerens skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 35 mg natrium pr. dosis (i en dosis til en patient, der vejer 80 kg), svarende til 1,8 % af den af WHO anbefalede maksimale indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Der tilføres yderligere natrium via en natriumholdig opløsning, der anvendes til klargøring til administration (se pkt. 6.6). Der skal tages højde for dette ved beregningen af patientens samlede daglige natriumindtag fra alle kilder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier hos mennesker (se pkt. 5.2).

In vitro er imetelstat en hæmmer af BCRP, OAT1, OATP1B1 og OATP1B3 ved koncentrationer svarende til dem, der nås på dagen for administration af imetelstat. Risikoen for en interaktion, som forårsager forhøjede plasmakoncentrationer af et samtidigt administreret substrat, falder med de hurtigt faldende plasmakoncentrationer af imetelstat og er sandsynligvis ikke relevant på de efterfølgende dage i dosisintervallet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til kvinder

Graviditetsstatus skal kontrolleres hos kvinder i den fertile alder, før behandlingen med Rytelo påbegyndes (se pkt. 4.2).

Kvinder i den fertile alder skal informeres om at anvende sikker kontraception under behandlingen med Rytelo og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af imetelstat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist, at imetelstat kan forårsage embryo- eller fostertab (se pkt. 5.3). Imetelstat bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om imetelstat udskilles i human mælk.

Der er ingen data om tilstedeværelse af imetelstat i human mælk, påvirkning af det ammede barn eller indvirkningen på mælkeproduktionen. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. På grund af risikoen for bivirkninger hos ammede børn skal kvindelige patienter informeres om ikke at amme under behandlingen med Rytelo og i 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Baseret på fund hos dyr kan imetelstat hæmme fertiliteten hos fertile hundyr (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data om imetelstats indvirkning på menneskers fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rytelo kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Reaktionsevnen under udførelse af sådanne opgaver kan være nedsat på grund af de potentielle virkninger af asteni og

infusionsrelaterede reaktioner, for eksempel utilpashed, brystmerter og hypertensiv krise efter administration af behandlingen (se pkt. 4.8).

Patienten skal rådes til at udvise forsigtighed, indtil eventuelle symptomer, som påvirker patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, har fortaget sig.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger ved Rytelo var trombocytopeni (94 %), leukopeni (93 %), neutropeni (92 %), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (48 %), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (42 %), forhøjet basisk fosfatase (BASF) (41 %), asteni (26 %) og hovedpine (16 %).

De mest almindeligt rapporterede svære bivirkninger (grad ≥ 3) var neutropeni (69 %) og trombocytopeni (63 %).

De mest almindeligt rapporterede alvorlige bivirkninger var sepsis (1,7 %), urinvejsinfektion (1,7 %), atrieflimren (1,1%), blødning fra varicer i øsofagus (1,1 %), synkope (1,1%) og trombocytopeni (1,1 %).

Hyppigheden af seponering af behandlingen som følge af bivirkninger var 13 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var trombocytopeni (6,3 %) og neutropeni (6,3 %).

Hyppigheden af dosisreduktion eller dosisudsættelse som følge af bivirkninger var 65 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisændring eller -afbrydelse, var neutropeni (51 %) og trombocytopeni (45 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningernes hyppigheder er baseret på samlede data fra de kliniske forsøg med 175 patienter med transfusionsafhængig anæmi som følge af MDS med lav til mellemhøj-1 risiko. Patienterne var enten recidiverende eller refraktære over for eller uegnede til ESA-behandling og fik imetelstat ved den anbefalede dosis. Medianvarigheden af behandling med Rytelo var 7,8 måneder.

Bivirkningerne er anført herunder efter MedDRA-systemorganklasse samt efter hyppighed inden for hver systemorganklasse. De hyppigste bivirkninger er anført først. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først.

Tabel 5: Bivirkninger hos patienter med MDS med lav til mellemhøj-1-risiko, som fik behandling med Rytelo i fase 2- og 3-studiet MDS3001

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed (alle grader)	Alle grader (N = 175)	Grad ≥ 3 (N = 175)
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion ^a	Meget almindelig	12 %	2,3 %
	Sepsis ^b	Almindelig	4,0 %	4,0 %
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ^c	Meget almindelig	94 %	63 %
	Neutropeni ^c	Meget almindelig	92 %	69 %
	Leukopeni ^c	Meget almindelig	93 %	56 %

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed (alle grader)	Alle grader (N = 175)	Grad ≥ 3 (N = 175)
Immunsystemet	Infusionsrelaterede reaktioner ^d	Almindelig	8,6 %	3,4 %
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig	16 %	1,7 %
	Synkope ^e	Almindelig	4,6 %	1,7 %
Hjerte	Atrieflimren ^f	Almindelig	3,4 %	1,1 %
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Almindelig	5,7 %	0,6 %
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis	Almindelig	5,1 %	0
Mave-tarm-kanalen	Gastrointestinal blødning ^g	Almindelig	6,3 %	1,7 %
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartat-aminotransferase ^c	Meget almindelig	48 %	2,3 %
	Forhøjet alanin-aminotransferase ^c	Meget almindelig	42 %	4,0 %
	Forhøjet basisk fosfatase ^c	Meget almindelig	41 %	0
Hud og subkutane væv	Pruritus	Almindelig	5,1 %	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Almindelig	6,9 %	0
Nyrer og urinveje	Hæmaturi	Almindelig	4,6 %	1,1 %
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni ^h	Meget almindelig	26 %	0,6 %

^a Urinvejsinfektion omfatter urinvejsinfektion, Escherichia-urinvejsinfektion samt cystitis.

^b Sepsis omfatter sepsis, enterokok-sepsis, Escherichia-sepsis, neutropen sepsis samt urosepsis.

^c Trombocytopeni (nedsat trombocytaltal), neutropeni (nedsat neutrofilaltal), leukopeni (nedsat leukocytaltal), forhøjet ASAT, forhøjet BASF samt forhøjet ALAT er baseret på laboratorieværdier.

^d Infusionsrelaterede reaktioner omfatter abdominalsmerter, smerter i den øvre del af abdomen, artralgi, asteni, rygsmerter, knoglesmerter, brystmerter, diarré, ubehag, dyspnø, erytem, hedeture, hovedpine, hyperhidrose, hypertension, hypertensiv krise, hypotension, sygdom, utilpashed, kvalme, ikke-hjerte-relaterede brystmerter, perifert ødem, palmar erytem, pruritus, pyreksi, spinalsmerter, urticaria samt opkastning. Kun hændelser, der ansås for at være relaterede til infusionsrelaterede reaktioner, er medtaget.

^e Synkope omfatter bevidstløshed, præsynkope og synkope.

^f Atrieflimren omfatter atrieflimren og atrieflagren.

^g Gastrointestinal blødning omfatter anal blødning, gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, hæmatokesi, hæmorrhoidblødning, intestinal blødning, rektal blødning samt blødning fra øsofageale varicer.

^h Asteni omfatter asteni og udmattelse.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

Trombocytopeni forekom hos 94,3 % af de patienter, der fik imetelstat. Forekomst af trombocytopeni af grad 3 eller grad 4 var 62,9 %. Mediantid til første debut af hændelser af ≥ grad 3 var 5 uger (interval: 1,7; 89,7). Medianvarighed af trombocytopeni for hændelser af ≥ grad 3 var 1,4 uger (interval: 0,1; 15,0) (se pkt. 4.2 og 4.4). Trombocytopeni (behandlingsrelaterede bivirkninger uanset grad) førte til dosisreduktion eller cyklusudsættelse hos henholdsvis 24,6 % og 44,6 % af patienterne. Behandlingen blev seponeret permanent hos 6,3 % af patienterne.

Neutropeni

Neutropeni forekom hos 92,0 % af de patienter, der fik imetelstat. Forekomst af neutropeni af grad 3 eller grad 4 var 69,1 %. Mediantid til debut af hændelser af $\geq$ grad 3 var 4,3 uger (interval: 1,0; 118,6). Medianvarighed af neutropeni for hændelser af $\geq$ grad 3 var 2,0 uger (interval: 0,0; 16,7) (se pkt. 4.2 og 4.4). Neutropeni (behandlingsrelaterede bivirkninger uanset grad) førte til dosisreduktion eller cyklusudsættelse hos henholdsvis 36,6 % og 50,3 % af patienterne. Behandlingen blev seponeret permanent hos 6,3 % af patienterne.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner forekom hos 8,6 % af de patienter, der fik imetelstat. Forekomst af infusionsrelaterede reaktioner af grad 3 eller grad 4 var 3,4 %. Infusionsrelaterede reaktioner var generelt af let eller moderat sværhedsgrad. De mest almindelige infusionsrelaterede reaktioner var hovedpine (3,4 %) og rygsmerter (2,3 %). Andre infusionsrelaterede reaktioner af betydning var hændelser af grad 3 med hypotension (0,6 %), hypertension (0,6 %), hypertensiv krise (0,6 %) samt ikke-hjerterelaterede brystsmerte (0,6 %). Infusionsrelaterede reaktioner forekom sædvanligvis under eller kort efter afslutning af infusionen (se pkt. 4.2 og 4.4). Infusionsrelaterede reaktioner førte til dosisreduktion eller cyklusudsættelse hos 0,6 % af patienterne eller til midlertidig afbrydelse eller afslutning af infusionen hos 5,7 % af patienterne. Behandlingen blev seponeret permanent hos 0,6 % af patienterne.

Lever og galdeveje

Forhøjet ASAT, forhøjet ALAT og forhøjet BASF forekom hos henholdsvis 48,0 %, 41,7 % og 41,1 % af de patienter, der fik imetelstat. Forekomst af hændelser af grad 3 eller grad 4 var henholdsvis 2,3 %, 4,0 % og 0 %. Mediantid til debut af hændelser af grad $\geq$ 3 var 30,4 uger (interval: 25,9; 63,1) for forhøjet ASAT og 32,0 uger (interval: 1,0; 84,1) for forhøjet ALAT. Medianvarighed af hændelser af grad $\geq$ 3 var 1,2 uger (interval: 0,4; 2,4) for forhøjet ASAT og 1,5 uger (interval: 0,7; 4,0) for forhøjet ALAT. Hændelser (behandlingsrelaterede bivirkninger uanset grad) førte til cyklusudsættelse hos 1,7 % af patienterne for forhøjet ASAT og 0,6 % for forhøjet ALAT. Ingen hændelser førte til seponering af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering eller forkert administration (for eksempel intravenøs push- eller bolusinfusion) skal patienten overvåges for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling og understøttende standardbehandling skal iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, Andre neoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX80

Virkningsmekanisme

Imetelstat er en oligonukleotid telomerasehæmmer, som binder sig til template-regionen i rna-komponenten af human telomerase (hTR), hvilket forhindrer telomerbinding.

Telomeraseaktivitet og rna-ekspression fra human telomeras reverse transkriptase (hTERT) vides at være signifikant forhøjet ved MDS og i maligne stam- og progenitorceller. Behandling med imetelstat fører til reduktion af telomerlængde, hæmning af proliferation af maligne stam- og progenitorceller samt induktion af apoptotisk celledød, hvilket førte til reduktion af maligne kloner.

Farmakodynamisk virkning

Immunogenicitet

Under behandling med imetelstat ved den anbefalede dosis blev der påvist anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) hos 17 % af deltagerne. Der blev ikke observeret tegn på ADA-indvirkning på farmakokinetik, virkning eller sikkerhed, men der foreligger stadig kun begrænsede data.

Klinisk virkning og sikkerhed

Imetelstats virkning blev evalueret i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3-multicenterforsøg IMerge (MDS3001) med 178 tilmeldte voksne patienter, som havde MDS med lav eller mellemhøj-1 risiko ifølge IPSS (*International Prognostic Scoring System*) og var transfusionsafhængige (med behov for ≥ 4 erythrocytportioner over en 8-ugers periode i løbet af de 16 uger op til randomiseringen). Diagnosticering af MDS med henblik på inklusion var baseret på WHO-klassifikationen fra 2008. Egnede patienter skulle have manglende respons eller mistet respons på eller være uegnede til at få erythropoiese-stimulerende stoffer (ESA). Desuden skulle de have et absolut neutrofiltal på $1,5 \times 10^9/l$ eller derover og et trombocytal på $75 \times 10^9/l$ eller derover. Patienter, som havde en deletion 5q (del5q) cytogenetisk anormalitet eller tidligere havde fået behandling med lenalidomid eller hypometylerende stoffer, kunne ikke deltage.

Deltagerne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få en intravenøs infusion af imetelstat (n = 118) 7,1 mg/kg eller placebo (n = 60) administreret over en periode på 2 timer en gang hver 4. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, eller indtil deltageren forlod forsøget. Randomiseringen blev inddelt efter tidligere erythrocyttransfusionsbyrde samt efter IPSS-risikogruppe. Patienterne blev præmediceret med et antihistamin og et kortikosteroid forud for administration med henblik på at afbøde infusionsrelaterede reaktioner. Dosisudsættelse eller dosisreduktion som følge af toksiciteter af grad 3 eller grad 4 observeret på tidspunktet for den næste planlagte dosis blev evalueret i forhold til de angivne dosisændringer (se pkt. 4.2). Alle patienter fik understøttende behandling, herunder erythrocyttransfusioner.

Af de 178 tilmeldte patienter var 62 % mænd, og 80 % var hvide. Medianalderen var 72 år (interval: 39 til 87 år). 20 % (36/178) af patienterne var < 65 år, 47 % (84/178) var ≥ 65 til < 75 år, og 33 % (58/178) var ≥ 75 år. I alt 118 patienter fik imetelstat med en medianvarighed på 7,8 måneder (interval: 0,03 til 32,5 måneder), og 59 patienter fik placebo med en medianvarighed på 6,5 måneder (interval: 0,03 til 26,7 måneder). Medianopfølgningstiden var 19,5 måneder (interval: 1,4 til 36,2) i den gruppe, der fik imetelstat, og 17,5 måneder (interval: 0,7 til 34,3) i den gruppe, der fik placebo. Virkningspopulationens vigtigste sygdomskaraktistika ved *baseline* er vist i tabel 6.

Tabel 6: Sygdomskarakteristika ved *baseline* for patienter med MDS i fase 3-studiet MDS3001

Sygdomskarakteristika	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Tid siden oprindelig diagnose		
Medianværdi for antal år	3,5	2,8
ECOG-score (0, 1, 2), n (%)		
0: Asymptomatisk	42 (35,6)	21 (35)
1: Symptomatisk, fuldt oppegående	70 (59,3)	39 (65)
2: Symptomatisk, sengeliggende under 50 % af dagen	6 (5,1)	0
IPSS-risikoklassifikation, n (%)		
Lav	80 (67,8)	39 (65)
Mellemløjt	38 (32,2)	21 (35)
Tidligere erythrocyttransfusionsbyrde^a, n (%)		
4 til 6 enheder	62 (52,5)	33 (55)
> 6 enheder	56 (47,5)	27 (45)
WHO-klassifikation (2008), n (%)		
RS ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Manglende	1 (0,8)	0
Erythropoietin (EPO) i serum ved <i>baseline</i>, n (%)		
≤ 500 mE/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mE/ml	26 (22)	22 (36,7)
Manglende	5 (4,2)	2 (3,3)
Tidligere brug af ESA, n (%)		
Ja	108 (91,5)	52 (86,7)
Nej	10 (8,5)	8 (13,3)

Forkortelser: ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*, ESA = erythropoiese-stimulerende stof, IPSS = *International Prognostic Scoring System*, MDS = Myelodysplastiske syndromer, RS+ = ringsideroblast-positiv, RS- = ringsideroblast-negativ, WHO = Verdenssundhedsorganisationen.

^a Tidligere erythrocytbyrde defineres som det maksimale antal transfunderede erythrocytportioner i løbet af en 8-ugers periode i de 16 uger forud for randomisering.

^b RS+ omfatter: refraktær anæmi med ringsideroblaster (RARS)/refraktær cytopeni med dysplasi i flere linjer og ≥ 15 % ringsideroblaster (RCMD-RS).

^c RS- omfatter: andet.

Virkningen blev bestemt baseret på andelen af patienter, som opnåede uafhængighed af erythrocyttransfusion (RBC TI) i 8 uger og i 24 uger. RBC TI viser sig som fravær af erythrocyttransfusion(er) i henholdsvis en hvilken som helst sammenhængende periode på 8 uger (56 dage) og en hvilken som helst sammenhængende periode på 24 uger (168 dage), uanset seponering af behandlingen eller anvendelse af efterfølgende cancerbehandling (strategi for behandlingspolitik). Virkningsresultaterne er sammenfattet i tabel 7.

Tabel 7: Virkningsresultater i fase 3-studiet MDS3001

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Rate for ≥ 8-ugers RBC TI i de første 24 uger ^a		
≥ 8-ugers RBC TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95 % CI for responsrate (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% forskel (95 % CI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-værdi ^d	0,002	
Rate for ≥ 24-ugers RBC TI i de første 48 uger ^a		
≥ 24-ugers RBC TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95 % CI for responsrate (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% forskel (95 % CI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-værdi ^d	< 0,001	

CI = konfidensinterval, RBC = erythrocytter, TI = uafhængighed af transfusion.

^a TI uanset seponering af behandlingen eller anvendelse af efterfølgende cancerbehandling (strategi for behandlingspolitik).

^b 95 % CI for responsrate er baseret på eksakt Clopper-Pearson-konfidensinterval.

^c 95 % CI for forskel er baseret på Wilson-scoremetoden.

^d p-værdi er baseret på Cochran Mantel-Haenszel-test inddelt efter tidligere erythrocyttransfusionsbyrde (≤ 6 kontra > 6 enheder erythrocytter) og IPSS-risikogruppe (lav kontra mellemhøj-1).

Medianvarigheden af ≥ 8 -ugers RBC TI var 51,6 uger, og medianværdien for stigning i hæmoglobin (Hb) under den længste RBC TI-periode var 3,55 g/dl hos imetelstat-respondere.

Imetelstats behandlingsvirkning på RBC TI ≥ 8 uger var ens på tværs af alle klinisk relevante sygdomskaraktistika, herunder hos patienter uden ringsideroblaster.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rytelo til behandling af myelodysplastiske syndromer, herunder juvenil myelomonocytisk leukæmi, i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Imetelstat administreres som en intravenøs infusion. Der er ikke udført studier med andre administrationsveje.

Hos patienter med MDS, der fik en intravenøs infusion af 7,1 mg/kg imetelstat over en periode på 2 timer, var den geometriske middelværdi (variationskoefficient [CV] %) for maksimal koncentration ($C_{\max}$) i plasma 89,5 mikrog/ml (27,3 %), med de højeste koncentrationer observeret ved infusionens afslutning. Baseret på $C_{\max}$ ophobes imetelstat ikke mellem behandlingscyklusser efter dosering hver fjerde uge hos patienter med MDS.

Fordeling

Imetelstats binding til humant plasmaprotein var 94 %.

Biotransformation

Imetelstat metaboliseres sandsynligvis af nukleaser i væv til mindre fragmenter.

Elimination

Den geometriske middelværdi (CV%) for tilsyneladende halveringstid for imetelstat i plasma er ca. 4,9 timer (43,2 %) hos patienter med MDS efter en dosis på 7,1 mg/kg.

Linearitet/non-linearitet

Imetelstats AUC_{0-24t} i plasma stiger på en mere end dosisproportional måde i dosisintervallet 0,4 til 11,0 mg/kg.

Særlige populationer

Der foreligger ingen relevante data, der kan bruges til evaluering af imetelstats farmakokinetik hos særlige populationer.

Ud fra en måling af levertal (NCI-ODWG) hos de patienter med MDS, der fik imetelstat i studiet MDS3001, havde 31 patienter let unormale levertal (total-bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller total-bilirubin $> 1 \times$ til $1,5 \times$ ULN (grad 1) og enhver ASAT), 17 patienter havde moderat unormale levertal (total-bilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN (grad 2) og enhver ASAT), og 2 patienter havde svært unormale levertal (total-bilirubin $> 3 \times$ ULN (grad 3) og enhver ASAT).

Ud fra en måling af kreatininclearance (CrCL) havde 42 patienter let nedsat nyrefunktion (CrCL 60 til < 90 ml/min), 39 patienter havde moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30 til < 60 ml/min), og 1 patient havde svært nedsat nyrefunktion (CrCL 15 til < 30 ml/min).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

I dyreforsøg med mus (6 måneder) og aber (9 måneder) blev der observeret dosisrelaterede stigninger i lever- og nyrevægt. Mikroskopianalyse viste lette til moderate leverforandringer (inflammatoriske cellefoci, stigninger i Kupffer-celler, pigmentaflejring, telangiectasi) og nyreforandringer (mesangial fortykkelse, glomerulonefritis/sklerose, interstitiel aflejring, blødning i nyretubuli, proteincylindre). Disse forandringer var helt væk eller af reduceret sværhedsgrad efter en 8-14 ugers behandlingsfri periode. Der var ingen signifikante ændringer i lever- eller nyrefunktionsparametre. I disse dyreforsøg blev niveauet uden observerede bivirkninger (NOAEL) hos mus og den højeste ikke-svært toksiske dosis (HNSTD) hos aber identificeret som den højeste administrerede dosis, der medførte eksponeringer, som var op til henholdsvis 2,4 og 28,1 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med imetelstat.

Genotoksicitet

Imetelstat udviste ikke genotoksisk potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Fertilitet

Vurdering af virkningerne på forplantningsorganer i studier af kronisk toksicitet efter gentagne doser tyder på, at lægemidlet potentielt kan hæmme hundyrers fertilitet. Uterin endometrieatrofi blev observeret hos aber, der fik 14,1 mg/kg én gang om ugen i 9 måneder, med en gennemsnitlig eksponering (baseret på AUC), som er ca. 20,0 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis. Denne virkning var reversibel efter en 14-ugers restitutionsperiode.

Der blev ikke observeret nogle større eller histologiske forandringer i forplantningsvæv hos handyr ved nogen af de testede doser i studier af kronisk toksicitet efter gentagne doser (op til 18,8 mg/kg hos mus og 14,1 mg/kg hos aber), med gennemsnitlige eksponeringer (baseret på AUC), som er 2,4 gange (mus) og 28,1 gange (aber) eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis.

Embryoføtal udvikling

I studier af embryoføtal udviklingstoksicitet blev der administreret imetelstat-doser på 4,7, 14,1 eller 28,2 mg/kg til drægtige mus og kaniner i organogeneseperioden. Imetelstat var ikke teratogent, og der var ingen tegn på fostermisdannelser hos mus. Stigninger i sammenvoksede stjernebra blev bemærket ved 28,2 mg/kg hos kaniner, en dosis, som blev anset for at være toksisk for moderdyret baseret på fald i middelværdien for gestationel legemsvægt. Embryoletale virkninger blev observeret ved 28,2 mg/kg hos begge arter, bemærket som øget hyppighed af postimplantationstab som følge af en stigning i tidlige resorptioner, hvilket medførte et fald i antallet af levedygtige fostre og kuldstørrelse pr. dyr. Der blev ikke observeret nogen signifikant stigning i postimplantationstab ved eksponeringer (baseret på AUC) op til 1,5 gange (mus) eller 13,0 gange (kaniner) eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis. Betydningen af disse virkninger hos mennesker kendes ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumkarbonat (til justering af pH-værdi)
Saltsyre (til justering af pH-værdi).

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Klargjort opløsning

Rekonstitueret opløsning

Anvendes straks til at klargøre den fortyndede opløsning til intravenøs infusion.

Fortyndet opløsning

Anvendes inden for 48 timer ved opbevaring i køleskab ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C (omfatter den samlede periode fra tidspunktet for rekonstitution til afslutning af infusionen).

Anvendes inden for 18 timer ved opbevaring ved stuetemperatur mellem 20 °C og 25 °C (omfatter den samlede periode fra tidspunktet for rekonstitution til afslutning af infusionen).

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for en periode på 48 timer ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C eller 18 timer ved temperaturer mellem 20 °C og 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold brugerens ansvar og må normalt ikke være længere end 24 timer ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rytelo 47 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, leveres i et gennemsigtigt 8 ml-hætteglas af glas af type 1 med en chlorbutylgummiprop og en flip-off-forsegling af aluminium og en mørkegrøn plasthætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Rytelo 188 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, leveres i et gennemsigtigt 10 ml-hætteglas af glas af type 1 med en chlorbutylgummiprop og en flip-off-forsegling af aluminium og en kongebå plathætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug.

Anvisninger vedrørende klargøring, administration og håndtering

Rytelo leveres som et hvidt til offwhite eller let gulligt frysetørret pulver, som kun må anvendes til intravenøs infusion, og som skal rekonstitueres og fortyndes forud for administration.

Rekonstitution

- Beregn dosen af Rytelo (mg i alt) baseret på patientens legemsvægt (kg):
Legemsvægt (X kg) × dosis (7,1 mg/kg, medmindre dosisreduktion til 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg er indiceret).
- Bestem, hvor mange hætteglas med Rytelo der skal bruges. Der skal muligvis bruges mere end ét hætteglas for at opnå en fuld dosis. Hvert hætteglas med Rytelo indeholder 47 mg eller 188 mg.
- Tag hætteglasset/hætteglassene med Rytelo ud af køleskabet. Lad hætteglasset/hætteglassene stå ude i 10 til 15 minutter (højest 30 minutter), så det/de kan få stuetemperatur (20 °C til 25 °C) forud for rekonstitution.
- Rekonstituer hvert hætteglas med Rytelo i henhold til styrken og anvisningerne nedenfor:
 - *Rytelo-hætteglas, som indeholder 47 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*
Injicer 1,8 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, direkte på det frysetørrede pulver, for at fremstille et brugbart volumen på 1,5 ml. Den rekonstituerede opløsnings endelige koncentration vil være 31,4 mg/ml pr. hætteglas.
 - *Rytelo-hætteglas, som indeholder 188 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*
Injicer 6,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, direkte på det frysetørrede pulver, for at fremstille et brugbart volumen på 6,0 ml. Den rekonstituerede opløsnings endelige koncentration vil være 31,4 mg/ml pr. hætteglas.

Hvert hætteglas indeholder et større volumen end nødvendigt for at tage højde for væsketab under klargøring og ekstraktion af den rekonstituerede opløsning, så resultatet er den endelige koncentration på 31,4 mg/ml, der er angivet ovenfor.

- Drej hvert hætteglas forsigtigt rundt for at undgå skumdannelse, indtil pulveret er fuldstændig rekonstitueret (højst 15 minutter). Undlad at omryste.
- Kontroller den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler og misfarvning før fortynding. Den rekonstituerede opløsning i hvert hætteglas skal se ud som en klar til let uklar opløsning, som i alt væsentligt er fri for synlige kontaminanter og/eller partikler. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller indeholder partikler.
- Anvend straks den rekonstituerede opløsning til at klargøre den fortyndede Rytelo-opløsning i infusionsposen (se pkt. 6.3).

Fortynding

- Beregn det nødvendige volumen af rekonstitueret opløsning til patienten baseret på patientens legemsvægt.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (7,1 mg/kg, medmindre dosisreduktion til 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg er indiceret)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

- Tilsæt det nødvendige volumen af rekonstitueret opløsning til en 500 ml-infusionspose med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) opløsning. Kassér eventuelt overskydende væske i hætteglasset/hætteglassene, som ikke skal bruges til at opnå den nødvendige dosis.
- Vend forsigtigt infusionsposen på hovedet mindst 5 gange for at sikre, at den rekonstituerede opløsning blandes godt. Undlad at ryste infusionsposen før administration.

Opbevaring af fortyndet opløsning

- Opløsningen skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C (omfatter den samlede periode fra tidspunktet for rekonstitution til afslutning af infusionen), se pkt. 6.3.
- Opløsningen skal anvendes inden for 18 timer, hvis den opbevares i køleskab ved stuetemperatur mellem 20 °C og 25 °C (omfatter den samlede periode fra tidspunktet for rekonstitution til afslutning af infusionen), se pkt. 6.3.

Bortskaffelse

- Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 07. marts 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rytelo 47 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
imetelstat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder imetelstatnatrium svarende til 47 mg imetelstat. Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 31,4 mg imetelstat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumkarbonat og/eller saltsyre (til justering af pH-værdi).
Se indlægssedlen for at få yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1894/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASSETS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Rytelo 47 mg pulver til koncentrat
imetelstat
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

I.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

47 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rytelo 188 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
imetelstat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder imetelstatnatrium svarende til 188 mg imetelstat. Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 31,4 mg imetelstat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumkarbonat og/eller saltsyre (til justering af pH-værdi).
Se indlægssedlen for at få yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1894/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASSETS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Rytelo 188 mg pulver til koncentrat
imetelstat
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

I.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

188 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rytelo 47 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning **Rytelo 188 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning** imetelstat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Rytelo
3. Sådan får du Rytelo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rytelo er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof imetelstat. Imetelstat er en type lægemiddel, der kaldes en "telomerasehæmmer".

Rytelo anvendes til voksne med anæmi (blodmangel, dvs. lavt indhold af røde blodlegemer i blodet), der skyldes myelodysplastiske syndromer (MDS), som er en form for kræft. Lægemidlet anvendes til at behandle anæmi hos patienter, som har behov for at få transfusioner med røde blodlegemer, og som ikke reagerer godt på eller ikke kan få behandling baseret på erythropoietin (et hormon, der stimulerer produktionen af røde blodlegemer).

Ved MDS producerer knoglemarven ikke nok raske røde blodlegemer, og der er unormale celler i blodet og/eller knoglemarven, som ikke udvikler sig ordentligt. Dette kan føre til anæmi og betyde, at du føler dig træt eller mangler energi.

Rytelo virker ved at blokere et enzym (et protein), der kaldes "telomerase", som hjælper kræftceller med at vokse og dele sig. Dette stopper væksten af unormale kræftceller i knoglemarven og lader knoglemarven producere normale blodlegemer, så du ikke føler dig så træt.

2. Det skal du vide, før du får Rytelo

Du må ikke få Rytelo

- hvis du er allergisk over for imetelstat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rytelo (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, **før du får Rytelo**, hvis:

- du er en kvinde, som kan få børn – se "Graviditet og amning" og "Frugtbarhed" i afsnit 2.
- du for nylig har oplevet reaktioner, såsom at du lettere fik blå mærker, at du blødte mere end forventet, at du fik næseblod, at du havde blod i urinen eller afføringen, eller nogen andre tegn på blødning.
- du har tegn på en infektion, for eksempel feber, kulderystelser, generelt utilpashed eller andre tegn på infektion.

Blødning, blå mærker eller infektion kan blive værre, hvis indholdet af visse typer blodlegemer begynder at falde, efter at du har fået Rytelo – se "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

For at holde øje med indholdet af blodlegemer i dit blod og overvåge dig for bestemte bivirkninger vil lægen eller sygeplejersken:

- tage blodprøver før hver dosis
- tage ekstra blodprøver hver uge efter dine første to doser
- måske give dig lægemidler, der kan bekæmpe infektioner eller producere flere blodlegemer, hvis du har et lavt antal blodlegemer.

Der kan forekomme bivirkninger, som kaldes "**infusionsrelaterede reaktioner**", mens du får eller kort efter du har fået Rytelo. Disse reaktioner kan være lette eller kraftige (svære). Som en hjælp til at forebygge disse reaktioner vil du få andre lægemidler, mindst 30 minutter før du får Rytelo, og du vil blive overvåget nøje i mindst én time bagefter.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får tegn på en infusionsrelateret reaktion, herunder: lavt eller meget højt blodtryk, pludselig åndenød, manglende energi, generel utilpashed, hovedpine, kvalme, opkastning, diarré, usædvanligt kraftig svedtendens, kløe eller hudrødme, hævelser, feber eller forskellige typer smerter (f.eks. brystsmerter, mavesmerter, ledsmerter, rygsmerter eller knoglesmerter) – se også afsnit 4 "Bivirkninger".

Børn og unge

Rytelo må ikke gives til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at det ikke vides, om det er sikkert at give lægemidlet til personer i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Rytelo

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, inden du begynder at få Rytelo.

- **Graviditet**

Brug af imetelstat **frarådes** til kvinder, som er gravide, eller som er i stand til at blive gravide, men ikke bruger prævention.

Kvinder, som er i stand til at blive gravide, anbefales at bruge sikker prævention under behandlingen med Rytelo og i mindst 1 uge efter den sidste dosis. Tal med lægen eller sygeplejersken om, hvilken prævention der er bedst for dig, så du undgår at blive gravid.

Fortæl det til lægen med det samme, hvis du bliver gravid eller har mistanke om, at du er blevet gravid, mens du er i behandling med Rytelo. Lægen eller sygeplejersken vil undersøge, om du er gravid (med en graviditetstest), før du starter behandlingen.

- **Amning**

Det er ukendt, om imetelstat går over i modermælken. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. **Du må ikke amme**, mens du er i behandling med Rytelo og i 1 uge efter din sidste dosis.

Frugtbarhed

Rytelo kan gøre kvinder mindre frugtbare. Det betyder, at kvinder kan have svært ved at blive gravide under eller efter behandlingen med dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rytelo kan i mindre grad påvirke din evne til at køre bil, motorcykel, knallert eller cykel eller betjene redskaber eller maskiner. Du må ikke køre bil, motorcykel, knallert eller cykel eller betjene redskaber eller maskiner, hvis du føler dig træt eller svækket eller har andre symptomer, som kan påvirke din evne til at udføre disse opgaver, før symptomerne er væk – se afsnit 4 "Bivirkninger".

Rytelo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 35 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis (til en patient, der vejer 80 kg). Dette svarer til ca. 1,8 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Rytelo

Du vil få Rytelo af en læge eller sygeplejerske med erfaring i behandling af blodsygdomme.

Sådan gives Rytelo

- Du får lægemidlet i en blodåre som en infusion (et drop).
- Rytelo gives normalt over en periode på 2 timer.
- Dette lægemiddel gives hver 4. uge.

Så meget Rytelo vil du få

Den anbefalede dosis er 7,1 mg Rytelo for hvert kilo, du vejer. Lægen vil beslutte, om denne dosis er den rette for dig. Afhængigt af din reaktion på lægemidlet vil lægen måske:

- afbryde og genoptage infusionen med en lavere hastighed
- udsætte din infusion og planlægge en ny infusion på en anden dag
- nedsætte din dosis
- stoppe behandlingen med Rytelo.

Lægen vil beslutte, hvor længe du skal være i behandling med Rytelo.

Lægemidler, der gives inden behandlingen med Rytelo

Mindst 30 minutter før hver dosis af Rytelo vil lægen eller sygeplejersken give dig lægemidler, som skal hjælpe med at mindske eventuelle bivirkninger ved infusionen (kaldet infusionsrelaterede reaktioner) – se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler" og afsnit 4 "Bivirkninger" for at få mere at vide.

Hvis du ikke får en planlagt dosis

Hvis du glemmer eller udskyder en aftale, hvor du skulle have en dosis af Rytelo, er det meget vigtigt, at du får en ny tid til en aftale snarest muligt. Doseringsplanen vil så fortsætte som ordineret – hver 4. uge.

Hvis du har fået for meget Rytelo

Da infusionen gives af uddannet sundhedspersoner på et hospital, er det usandsynligt, at du vil få for meget Rytelo. Hvis det sker, vil lægen eller sygeplejersken overvåge dig for bivirkninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af nedenstående tegn på disse alvorlige bivirkninger. **Du kan have behov for akut lægebehandling.**

Meget almindelige: (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- Lavt indhold af blodplader i blodet (trombocytopeni)
 - som kan omfatte følgende symptomer: Du har lettere ved at få blå mærker eller bløder mere end forventet, du får et blå mærke eller en blodansamling (et hæmatom), du bløder i længere tid, hvis du har skåret dig, du får næseblod, du har blod i fordøjelseskanalen, urinen eller afføringen eller sortfarvet afføring.
- Lavt indhold af neutrofile hvide blodlegemer (neutropeni)
 - som kan omfatte følgende symptomer: feber, hoste, ondt i halsen, kulderystelser, generel utilpashed eller ethvert andet tegn på infektion.

Almindelige: (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Infusionsrelaterede reaktioner (hændelser, der starter under eller efter infusionen)
 - som måske kan være alvorlige og som kan omfatte et eller flere af følgende: lavt eller meget højt blodtryk, pludselig åndenød, manglende energi, generel utilpashed, hovedpine, kvalme, opkastning, diarré, usædvanligt kraftig svedtendens, kløende eller rød hud, hævelser, feber eller smerter forskellige steder i kroppen (for eksempel brystsmerter, mavesmerter, ledsmerter, rygsmerter eller knoglesmerter).
- En infektion i blodbanen (blodforgiftning/sepsis).

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af nedenstående bivirkninger.

Meget almindelige: (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat indhold af hvide blodlegemer (leukopeni) – påvist i blodprøver
- svækkelse eller en generel følelse af manglende energi eller styrke (asteni)
- træthed (udmattelse)
- hovedpine
- urinvejsinfektion (blærebetændelse)
- forhøjede niveauer af leverenzymmer – påvist i blodprøver.

Almindelige: (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- ledsmerter
- kløende hud eller generel kløe
- besvimelse
- uregelmæssig eller abnormt hurtig hjerterytme (atrieflimren eller atrieflagren).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette

bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Rytelo opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken. Opbevaringsforholdene er som følger:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP.
- Uåbnet hætteglas: Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rytelo indeholder:

- Aktivt stof: imetelstat. Hvert hætteglas indeholder imetelstatnatrium svarende til 47 mg eller 188 mg imetelstat. Efter rekonstitution indeholder hver milliliter af opløsningen 31,4 mg/ml imetelstat.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumkarbonat og/eller saltsyre (til justering af pH-værdi) – se afsnit 2 "Rytelo indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Rytelo er et hvidt til offwhite eller let gulligt pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat). Rytelo leveres i et hætteglas med en enkelt dosis, der indeholder 47 mg eller 188 mg imetelstat.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og på æsken efter EXP.

Anvisninger vedrørende klargøring, administration og håndtering

Det antal hætteglas, der skal bruges til en enkelt dosis, afhænger af patientens vægt.

Rytelo leveres som et hvidt til offwhite eller let gulligt frysetørret pulver, som kun må anvendes til intravenøs infusion, og som skal rekonstitueres og fortyndes forud for administration.

Præmedicinering og overvågning for infusionsrelaterede reaktioner

For at forebygge eller reducere potentielle infusionsrelaterede reaktioner skal præmedicinering administreres før en hvilken som helst dosis af Rytelo. Patienten skal præmedicineres med diphenhydramin (25 til 50 mg) og hydrokortison (100 til 200 mg) eller tilsvarende mindst 30 minutter før administration af Rytelo.

Patienten skal overvåges for bivirkninger i mindst én time efter afslutning af infusionen. Se pkt. 4.2 og 4.4 i produktresuméet for oplysninger om håndtering af symptomer.

Rekonstitution

- Beregn dosen af Rytelo (mg i alt) baseret på patientens legemsvægt (kg):
Legemsvægt (X kg) × dosis (7,1 mg/kg, medmindre dosisreduktion til 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg er indiceret).
- Bestem, hvor mange hætteglas med Rytelo der skal bruges. Der skal muligvis bruges mere end ét hætteglas for at opnå en fuld dosis. Hvert hætteglas med Rytelo indeholder 47 mg eller 188 mg.
- Tag hætteglasset/hætteglassene med Rytelo ud af køleskabet. Lad hætteglasset/hætteglassene stå ude i 10 til 15 minutter (højst 30 minutter), så det/de kan få stuetemperatur (20 °C til 25 °C) forud for rekonstitution.
- Rekonstituer hvert hætteglas med Rytelo i henhold til styrken og anvisningerne nedenfor:
 - *Rytelo-hætteglas, som indeholder 47 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*
Injicer 1,8 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, direkte på det frysetørrede pulver, for at fremstille et brugbart volumen på 1,5 ml. Den rekonstituerede opløsnings endelige koncentration vil være 31,4 mg/ml pr. hætteglas.
 - *Rytelo-hætteglas, som indeholder 188 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*
Injicer 6,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, direkte på det frysetørrede pulver, for at fremstille et brugbart volumen på 6,0 ml. Den rekonstituerede opløsnings endelige koncentration vil være 31,4 mg/ml pr. hætteglas.

Hvert hætteglas indeholder et større volumen end nødvendigt for at tage højde for væsketab under klargøring og ekstraktion af den rekonstituerede opløsning, så resultatet er den endelige koncentration på 31,4 mg/ml, der er angivet ovenfor.

- Drej hvert hætteglas forsigtigt rundt for at undgå skumdannelse, indtil pulveret er fuldstændig rekonstitueret (højst 15 minutter). Undlad at omryste.
- Kontroller den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler og misfarvning før fortynding. Den rekonstituerede opløsning i hvert hætteglas skal se ud som en klar til let uklar opløsning, som i alt væsentligt er fri for synlige kontaminanter og/eller partikler. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller indeholder partikler.

- Anvend straks den rekonstituerede opløsning til at klargøre den fortyndede Rytelo-opløsning i infusionsposen.

Fortynding

- Beregn det nødvendige volumen af rekonstitueret opløsning til patienten baseret på patientens legemsvægt.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (7,1 mg/kg, medmindre dosisreduktion til 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg er indiceret)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

- Tilsæt det nødvendige volumen af rekonstitueret opløsning til en 500 ml-infusionspose med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) opløsning. Kassér eventuelt overskydende væske i hætteglasset/hætteglassene, som ikke skal bruges til at opnå den nødvendige dosis.
- Vend forsigtigt infusionsposen på hovedet mindst 5 gange for at sikre, at den rekonstituerede opløsning blandes godt. Undlad at ryste infusionsposen før administration.

Opbevaring af fortyndet opløsning

- Opløsningen skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C (omfatter den samlede periode fra tidspunktet for rekonstitution til afslutning af infusionen).
- Opløsningen skal anvendes inden for 18 timer, hvis den opbevares i køleskab ved stuetemperatur mellem 20 °C og 25 °C (omfatter den samlede periode fra tidspunktet for rekonstitution til afslutning af infusionen).
- Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for en periode på 48 timer ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C eller 18 timer ved temperaturer mellem 20 °C og 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold brugerens ansvar og må normalt ikke være længere end 24 timer ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Administration

- Administrer den fortyndede opløsning som en intravenøs infusion over en periode på 2 timer (dvs. 250 ml/t). Lægemidlet må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusadministration.
- Reducerede infusionshastigheder, der kan blive nødvendige på grund af infusionsrelaterede reaktioner, er angivet herunder. Se også pkt. 4.2, tabel 3, i produktresuméet.

Ændringer af administrationshastighed ved infusionsrelaterede reaktioner

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Forekomst	Behandlingsændring
Infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet)	Grad 2 eller 3	Første og anden	• Afbryd infusionen indtil resolution, eller indtil bivirkningens intensitet er faldet til grad 1^a • Genstart infusionen ved 50 % af den infusionshastighed, der blev anvendt før bivirkningen (dvs. 125 ml/t)

^a Grad 1: let, grad 2: moderat, grad 3: svær.

Bortskaffelse

- Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.