

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rytelo 47 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Rytelo 188 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rytelo 47 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο ιμετελστάτη ισοδύναμη με 47 mg ιμετελστάτης. Μετά την ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος περιέχει 31,4 mg ιμετελστάτης.

Rytelo 188 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο ιμετελστάτη ισοδύναμη με 188 mg ιμετελστάτης. Μετά την ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος περιέχει 31,4 mg ιμετελστάτης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή έως υπόλευκη ή ελαφρώς κίτρινη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rytelo ενδείκνυται για χρήση ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία που οφείλεται σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) πολύ χαμηλού, χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου χωρίς κυτταρογενετική ανωμαλία μεμονωμένης διαγραφής του 5q (non-del 5q) και οι οποίοι είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση σε ή δεν είναι επιλέξιμοι για θεραπεία με βάση την ερυθροποιητίνη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Rytelo θα πρέπει να χορηγείται και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρών και επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στην αιματολογική νόσο και θεραπεία.

Πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης, συνιστώνται εξέταση αίματος μέτρησης των αιμοκυττάρων και εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, συνιστώνται εβδομαδιαίες μετρήσεις των αιμοκυττάρων μετά τις δύο πρώτες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Rytelo, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί τεστ κύησης για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.6).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rytelo είναι 7,1 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η χορήγηση του Rytelo θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν μείωση του φορτίου μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας (6 δόσεις) ή εάν παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα οποιαδήποτε στιγμή.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για ενδεχόμενες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με διφαινυδραμίνη (25 έως 50 mg) και υδροκορτιζόνη (100 έως 200 mg), ή ισοδύναμο, τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Rytelo. Η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται πριν από οποιαδήποτε δόση του Rytelo, ώστε να προληφθούν ή να μειωθούν ενδεχόμενες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Τροποποιήσεις της δόσης

Οι συνιστώμενες μειώσεις της δόσης για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και Βαθμού 4 παρατίθενται στον πίνακα 1.

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 και Βαθμού 4 ενδέχεται να απαιτεί καθυστέρηση της δόσης, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας, και παρατίθεται στον πίνακα 2, τον πίνακα 3 και τον πίνακα 4. Η θεραπεία με το Rytelo θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί το χαμηλότερο επίπεδο δόσης των 4,4 mg/kg.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και Βαθμού 4.

Μείωση της δόσης	Τρέχουσα δόση	Μειωμένη δόση
Πρώτη μείωση της δόσης	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Δεύτερη μείωση της δόσης	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και Βαθμού 4

Καθυστερήστε τη χορήγηση του Rytelo εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι μικρότερος από $1,0 \times 10^9/l$ ή τα αιμοπετάλια είναι λιγότερα από $50 \times 10^9/l$. Τροποποιήστε τη δόση όπως περιγράφεται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Τροποποιήσεις της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και Βαθμού 4

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός βαρύτητας ^{α, β}	Εμφάνιση	Τροποποίηση της θεραπείας
Θρομβοπενία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Βαθμού 3	Πρώτη	• Καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι τα αιμοπετάλια να είναι $\geq 50 \times 10^9/l$ • Ξεκινήστε εκ νέου στο ίδιο επίπεδο δόσης
		Δεύτερη και τρίτη	• Καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι τα αιμοπετάλια να είναι $\geq 50 \times 10^9/l$ • Ξεκινήστε εκ νέου στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης
	Βαθμού 4	Πρώτη και δεύτερη	• Καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι τα αιμοπετάλια να είναι $\geq 50 \times 10^9/l$ • Ξεκινήστε εκ νέου στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης
Ουδετεροπενία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Βαθμού 3	Πρώτη	• Καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Ξεκινήστε εκ νέου στο ίδιο επίπεδο δόσης
		Δεύτερη και τρίτη	• Καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Ξεκινήστε εκ νέου στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης
	Βαθμού 4	Πρώτη και δεύτερη	• Καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Ξεκινήστε εκ νέου στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης

^α Η βαρύτητα βασίζεται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα (CTCAE) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI), έκδοση 4.03.

^β Βαθμού 3: βαριάς μορφής, Βαθμού 4: απειλητική για τη ζωή

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι τροποποιήσεις στη χορήγηση της δόσης για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση περιγράφονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Τροποποιήσεις στη χορήγηση της δόσης για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός βαρύτητας ^{α, β}	Εμφάνιση	Τροποποίηση της θεραπείας
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Βαθμού 2 ή 3	Πρώτη και δεύτερη	- Διακόψτε την έγχυση μέχρι την αποδρομή ή μέχρι η ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών να μειωθεί σε Βαθμού 1^β - Ξεκινήστε εκ νέου την έγχυση στο 50% του ρυθμού έγχυσης που χρησιμοποιήθηκε πριν από τις ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή 125 ml/ώρα)
		Τρίτη	- Για Βαθμού 2, σταματήστε την έγχυση. Μπορεί να ξεκινήσετε εκ νέου με την επόμενη χορήγηση δόσης - Για Βαθμού 3, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
	Βαθμού 4	Πρώτη	- Σταματήστε την έγχυση - Χορηγήστε υποστηρικτική φροντίδα ανάλογα με την περίπτωση και διακόψτε οριστικά τη θεραπεία

^α Η βαρύτητα βασίζεται στα CTCAE του NCI, έκδοση 4.03.

^β Βαθμού 1: ήπια, Βαθμού 2: μέτρια, Βαθμού 3: βαριάς μορφής, Βαθμού 4: απειλητική για τη ζωή

Οι τροποποιήσεις της δόσης για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων τιμών στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, περιγράφονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Τροποποιήσεις της δόσης για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός βαρύτητας ^{α, β}	Εμφάνιση	Τροποποίηση της θεραπείας
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων τιμών στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 3 ή 4	Πρώτη και δεύτερη	- Καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι οι ανεπιθύμητες ενέργειες να υποχωρήσουν σε Βαθμού 1^β ή να φτάσουν στον αρχικό βαθμό - Ξεκινήστε εκ νέου στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης

^α Η βαρύτητα βασίζεται στα CTCAE του NCI, έκδοση 4.03.

^β Βαθμού 1: ήπια, Βαθμού 3: βαριάς μορφής, Βαθμού 4: απειλητική για τη ζωή

Παράλειψη δόσεων

Εάν μια προγραμματισμένη δόση παραλειφθεί, το Rytelo θα πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή το συντομότερο δυνατό και η χορήγηση να συνεχιστεί όπως έχει συνταγογραφηθεί, με διάστημα 4 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 30 έως < 90 ml/λεπτό). Τα δεδομένα από ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 15 έως < 30 ml/λεπτό) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι ανεπαρκή για να υποστηριχθεί σύσταση για τη δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με εξετάσεις που υποδεικνύουν ήπια ή μέτρια παθολογία της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $\leq$ το ανώτατο όριο του φυσιολογικού [ULN] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] > ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1 × έως 1,5 × ULN (βαθμού 1) και οποιαδήποτε τιμή AST ή ολική χολερυθρίνη > 1,5 × έως 3 × ULN (βαθμού 2) και οποιαδήποτε τιμή AST). Τα δεδομένα από ασθενείς με εξετάσεις που υποδεικνύουν βαριάς μορφής παθολογία της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη > 3 × ULN (βαθμού 3) και οποιαδήποτε τιμή AST) είναι ανεπαρκή για να υποστηριχθεί σύσταση για τη δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rytelo σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Rytelo σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 28 ημερών.

Τρόπος χορήγησης

Το Rytelo προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Το Rytelo παρέχεται για μία μόνο χρήση.

Πριν από τη χορήγηση του ως ενδοφλέβια έγχυση, το Rytelo πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί με άσηπτη τεχνική, υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας.

Χορηγήστε την ενδοφλέβια έγχυση επί διαστήματος 2 ωρών (δηλαδή 250 ml/ώρα). Για τους μειωμένους ρυθμούς έγχυσης που μπορεί να απαιτηθούν λόγω αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, βλ. πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2. Μη χορηγείτε με ταχεία ενδοφλέβια ένεση τύπου push ή bolus.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θρομβοπενία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rytelo, έχει αναφερθεί θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της νέας ή επιδεινούμενης θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι αριθμοί όλων των αιμοκυττάρων πριν από κάθε δόση του Rytelo, εβδομαδιαίως μετά τη χορήγηση των δύο πρώτων δόσεων και για κάθε περίπτωση θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς με θρομβοπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 θα πρέπει να παρακολουθούνται προληπτικά για αιμορραγικά συμβάντα. Η ανάγκη για μεταγγίσεις αιμοπεταλίων θα πρέπει να αξιολογείται όπως κρίνεται κατάλληλο κλινικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να

προτρέπονται να αναφέρουν αμέσως τυχόν σημεία ή συμπτώματα μωλωπισμού ή αιμορραγίας. Η επόμενη δόση θα πρέπει να καθυστερείται και η χορήγηση να συνεχίζεται με την ίδια ή μειωμένη δόση όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Ουδετεροπενία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rytelo, έχει αναφερθεί ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένης της νέας ή επιδεινούμενης ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (βλ. παράγραφο 4.8), ενώ μπορεί να παρουσιαστεί εμπύρετη ουδετεροπενία. Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι αριθμοί όλων των αιμοκυττάρων πριν από κάθε δόση του Rytelo, εβδομαδιαίως μετά τη χορήγηση των δύο πρώτων δόσεων και για κάθε περίπτωση ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 θα πρέπει να παρακολουθούνται προληπτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας. Οι παράγοντες διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων και οι αντιλοιμώδεις θεραπείες θα πρέπει να χορηγούνται όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να αναφέρουν αμέσως τυχόν σημεία ή συμπτώματα ουδετεροπενίας, όπως πυρετό ή λοίμωξη. Η επόμενη δόση θα πρέπει να καθυστερείται και η χορήγηση να συνεχίζεται με την ίδια ή μειωμένη δόση όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rytelo, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση οι οποίες ήταν γενικά ήπιες ή μέτριας βαρύτητας (βλ. παράγραφο 4.8). Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν κεφαλαλγία και πόνος σε ράχη. Άλλες αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπόταση, υπέρταση, υπερτασική κρίση και μη καρδιακό θωρακικό άλγος Βαθμού 3. Οι ασθενείς συνήθως παρουσίαζαν μια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή λίγο μετά το τέλος της.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Rytelo για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες για τουλάχιστον μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Αντιμετωπίστε τα συμπτώματα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση με υποστηρικτική φροντίδα και εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της έγχυσης, μείωσης του ρυθμού έγχυσης ή οριστικής διακοπής της θεραπείας με βάση τη βαρύτητα και τη συχνότητα εμφάνισης, όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Εμβρυική τοξικότητα

Με βάση ευρήματα σε ζώα, το Rytelo μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Η χορήγηση της ιμετελστάτης σε κυοφορούντες ποντικούς και κουνέλια κατά την περίοδο της οργανογένεσης οδήγησε σε θνησιμότητα του εμβρύου με έκθεση των μητέρων (AUC) $\geq 3,4$ φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Θα πρέπει να παρέχεται ενημέρωση στις εγκύους σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το κύημα. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να προτρέπονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rytelo και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 35 mg νατρίου (η δόση ενός ασθενούς με σωματικό βάρος 80 kg) ανά δόση ή περίπου 1,8% της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Θα εισαχθεί πρόσθετο νάτριο μέσω ενός διαλύματος που περιέχει νάτριο και χρησιμοποιείται για την προετοιμασία της χορήγησης (βλ. παράγραφο 6.6). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη συνολική πρόσληψη νατρίου από τον ασθενή από όλες τις πηγές ανά ημέρα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.2).

In vitro η ιμετελστάτη είναι αναστολέας των BCRP, OAT1, OATP1B1 και OATP1B3 σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με εκείνες που επιτυγχάνονται την ημέρα χορήγησης της ιμετελστάτης. Ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης, που προκαλεί αυξημένες συγκεντρώσεις ενός συγχωρηγούμενου υποστρώματος στο πλάσμα, μειώνεται με την ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων της ιμετελστάτης στο πλάσμα και πιθανώς να μην είναι συναφής τις επόμενες ημέρες του μεσοδιαστήματος χορήγησης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Η κατάσταση κύησης γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Rytelo (βλ. παράγραφο 4.2).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να προτρέπονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rytelo και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ιμετελστάτης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η ιμετελστάτη μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου (βλ. παράγραφο 5.3). Η ιμετελστάτη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ιμετελστάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την παρουσία της ιμετελστάτης στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο θηλάζον παιδί ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Λόγω του ενδεχομένου ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα παιδιά, οι γυναίκες θα πρέπει να προτρέπονται να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rytelo και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, η ιμετελστάτη μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της ιμετελστάτης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rytelo μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ικανότητα αντίδρασης κατά την εκτέλεση αυτών των εργασιών μπορεί να είναι μειωμένη λόγω των δυνητικών επιδράσεων της εξασθένησης και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, όπως αίσθημα κακουχίας, θωρακικό άλγος και υπερτασική κρίση μετά τη χορήγηση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να επιδεικνύουν προσοχή μέχρι να υποχωρήσουν τυχόν συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά τους να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Rytelo ήταν θρομβοπενία (94%), λευκοπενία (93%), ουδετεροπενία (92%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) (48%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) (42%), αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (ALP) (41%), εξασθένιση (26%) και κεφαλαλγία (16%).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής (Βαθμού ≥ 3) ήταν ουδετεροπενία (69%) και θρομβοπενία (63%).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σηψαιμία (1,7%), λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (1,7%), κολλική μαρμαρυγή (1,1%), αιμορραγία κίρσων του οισοφάγου (1,1%), συγκοπή (1,1%) και θρομβοπενία (1,1%).

Η συχνότητα της οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 13%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας ήταν η θρομβοπενία (6,3%) και η ουδετεροπενία (6,3%).

Η συχνότητα της μείωσης της δόσης ή της καθυστέρησης της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 65%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε τροποποίηση ή προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν η ουδετεροπενία (51%) και η θρομβοπενία (45%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές σε 175 ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία λόγω ΜΔΣ χαμηλού έως ενδιάμεσου-1 κινδύνου, και οι οποίοι είτε υποτροπίασαν είτε ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με ESA, ή δεν ήταν επιλέξιμοι για θεραπεία με ESA και έλαβαν θεραπεία με ιμετελστάτη στη συνιστώμενη δόση. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με το Rytelo για διάμεσο διάστημα 7,8 μηνών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA και ανά συχνότητα εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες να παρατίθενται πρώτες. Οι συχνότητες ορίζονταν ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού έως ενδιάμεσου-1 κινδύνου που έλαβαν θεραπεία με Rytelo στη μελέτη MDS3001 φάσης 2 και 3

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Όλοι οι βαθμοί (N = 175)	Βαθμοί ≥ 3 (N = 175)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ^α	Πολύ συχνές	12%	2,3%
	Σηψαιμία ^β	Συχνές	4,0%	4,0%
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία ^γ	Πολύ συχνές	94%	63%
	Ουδετεροπενία ^γ	Πολύ συχνές	92%	69%
	Λευκοπενία ^γ	Πολύ συχνές	93%	56%
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ^δ	Συχνές	8,6%	3,4%
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	16%	1,7%
	Συγκοπή ^ε	Συχνές	4,6%	1,7%
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή ^{στ}	Συχνές	3,4%	1,1%
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα	Συχνές	5,7%	0,6%
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Επίσταξη	Συχνές	5,1%	0
Γαστρεντερικές διαταραχές	Γαστρεντερική αιμορραγία ^ς	Συχνές	6,3%	1,7%
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ^γ	Πολύ συχνές	48%	2,3%
	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ^γ	Πολύ συχνές	42%	4,0%
	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ^γ	Πολύ συχνές	41%	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές	5,1%	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Συχνές	6,9%	0
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	Αιματουρία	Συχνές	4,6%	1,1%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Εξασθένιση ^η	Πολύ συχνές	26%	0,6%

^α Η λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος περιλαμβάνει λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο και κυστίτιδα.

^β Η σηψαιμία περιλαμβάνει σηψαιμία, σηψαιμία από εντερόκοκκο, σηψαιμία από κολοβακτηρίδιο, ουδετεροπενική σηψαιμία και ουροσήψη.

^γ Η θρομβοπενία (μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων), η ουδετεροπενία (μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων), η λευκοπενία (μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων), η αυξημένη AST, η αυξημένη ALP και η αυξημένη ALT βασίζονται σε εργαστηριακές τιμές.

^δ Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, αρθραλγία, εξασθένιση, πόνο σε ράχη, οστικό άλγος, θωρακικό άλγος, διάρροια, ενόχληση, δύσπνοια, ερύθημα, ερυθρίαση, κεφαλαλγία, υπεριδρωσία, υπέρταση, υπερτασική κρίση, υπόταση, ασθένεια, αίσθημα κακουχίας, ναυτία, μη καρδιακό θωρακικό άλγος, οίδημα περιφερικό, παλαμιαίο ερύθημα, κνησμό, πυρεξία, σπονδυλικό άλγος, κνίδωση και έμετο. Περιλαμβάνονται μόνο συμβάντα που θεωρείται ότι σχετίζονται με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση.

^ε Η συγκοπή περιλαμβάνει απώλεια συνείδησης, προσυγκοπή και συγκοπή.

^{στ} Η κολπική μαρμαρυγή περιλαμβάνει κολπική μαρμαρυγή και κολπικό πτερυγισμό.

^ς Η γαστρεντερική αιμορραγία περιλαμβάνει πρωκτική αιμορραγία, γαστρορραγία, αιμορραγία γαστρεντερικού, αιματοχεσία, αιμορροϊδική αιμορραγία, εντερική αιμορραγία, αιμορραγία ορθού και αιμορραγία κίρσων του οισοφάγου.

^η Η εξασθένιση περιλαμβάνει εξασθένιση και κόπωση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία παρουσιάστηκε στο 94,3% των ασθενών που έλαβαν ιμετελστάτη. Η επίπτωση της θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν 62,9%. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση συμβάντων Βαθμού ≥ 3 ήταν 5 (εύρος: 1,7, 89,7) εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια της θρομβοπενίας για συμβάντα Βαθμού ≥ 3 ήταν 1,4 (εύρος: 0,1, 15,0) εβδομάδες. (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η θρομβοπενία (ανεπιθύμητα συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) οδήγησε σε μείωση της δόσης ή καθυστέρηση του κύκλου στο 24,6% και 44,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά στο 6,3% των ασθενών.

Ουδετεροπενία

Ουδετεροπενία παρουσιάστηκε στο 92,0% των ασθενών που έλαβαν ιμετελστάτη. Η επίπτωση της ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν 69,1%. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση συμβάντων Βαθμού ≥ 3 ήταν 4,3 (εύρος: 1,0, 118,6) εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας για συμβάντα Βαθμού ≥ 3 ήταν 2,0 (εύρος: 0,0, 16,7) εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η ουδετεροπενία (ανεπιθύμητα συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) οδήγησε σε μείωση της δόσης ή καθυστέρηση του κύκλου στο 36,6% και 50,3% των ασθενών, αντίστοιχα. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά στο 6,3% των ασθενών.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση παρουσιάστηκαν στο 8,6% των ασθενών που έλαβαν ιμετελστάτη. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν 3,4%. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν γενικά ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν κεφαλαλγία (3,4%) και πόνος σε ράχη (2,3%). Άλλες αξιοσημείωτες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν τα συμβάντα βαθμού 3 της υπότασης (0,6%), της υπέρτασης (0,6%), της υπερτασικής κρίσης (0,6%) και του μη καρδιακού θωρακικού άλγους (0,6%). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσιάζονταν συνήθως κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά το τέλος της έγχυσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις οδήγησαν σε μείωση της δόσης ή καθυστέρηση του κύκλου στο 0,6% των ασθενών ή σε προσωρινή διακοπή ή τερματισμό της έγχυσης στο 5,7% των ασθενών. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά στο 0,6% των ασθενών.

Ηπατοχολικές διαταραχές

Αυξημένη AST, αυξημένη ALT και αυξημένη ALP παρουσιάστηκε στο 48,0%, 41,7% και 41,1% των ασθενών που έλαβαν ιμετελστάτη, αντίστοιχα. Η επίπτωση των συμβάντων Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν 2,3%, 4,0% και 0%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση συμβάντων βαθμού ≥ 3 ήταν 30,4 (εύρος: 25,9, 63,1) εβδομάδες για την αυξημένη AST και 32,0 (εύρος: 1,0, 84,1) εβδομάδες για την αυξημένη ALT. Η διάμεση διάρκεια των συμβάντων βαθμού ≥ 3 ήταν 1,2 (εύρος: 0,4, 2,4) εβδομάδες για την αυξημένη AST και 1,5 (εύρος: 0,7, 4,0) εβδομάδες για την αυξημένη ALT. Τα συμβάντα (ανεπιθύμητα συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) οδήγησαν σε καθυστέρηση του κύκλου στο 1,7% των ασθενών για την αυξημένη AST και στο 0,6% για την αυξημένη ALT. Κανένα συμβάν δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή λανθασμένης χορήγησης (όπως ενδοφλέβια ένεση τύπου push ή bolus), οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία και η συνήθης υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικά φάρμακα, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX80

Μηχανισμός δράσης

Η ιμετελστάτη είναι ένας ολιγονουκλεοτιδικός αναστολέας της τελομεράσης που προσδένεται στην περιοχή εκμαγείου του RNA της ανθρώπινης τελομεράσης (hTR) με αποτέλεσμα να αποτρέπει την πρόσδεση τελομερών.

Η δραστηριότητα της τελομεράσης και η έκφραση RNA της ανθρώπινης τελομεράσης με δραστηριότητα αντίστροφης μεταγραφάσης (hTERT) είναι γνωστό ότι είναι σημαντικά αυξημένες στα ΜΔΣ και τα κακοήγη βλαστοκύτταρα και προγονικά κύτταρα. Η θεραπεία με ιμετελστάτη οδηγεί σε μείωση του μήκους των τελομερών, αναστολή του πολλαπλασιασμού των κακοήθων βλαστικών και προγονικών κυττάρων και επαγωγή του αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου που οδηγεί σε μείωση των κακοήθων κλώνων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιμετελστάτη στη συνιστώμενη δόση, ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) στο 17% των συμμετεχόντων. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι τα ADA επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, ωστόσο τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ιμετελστάτης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική δοκιμή φάσης 3 IMerge (MDS3001) σε 178 ενήλικες ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού ή ενδιάμεσου-1 κινδύνου βάσει του Διεθνούς Συστήματος Προγνωστικής Βαθμολόγησης (IPSS), οι οποίοι ήταν εξαρτώμενοι από μεταγγίσεις (χρειάζονταν ≥ 4 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) σε διάστημα 8 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των 16 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση). Η διάγνωση του ΜΔΣ για την ένταξη στη δοκιμή βασίστηκε στην ταξινόμηση του ΠΟΥ του 2008. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έπρεπε να μην είχαν καθόλου ανταπόκριση ή να είχαν χάσει την ανταπόκριση σε παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA), ή να μην ήταν επιλέξιμοι για αυτούς, και να είχαν απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων $1,5 \times 10^9/l$ ή μεγαλύτερο και αριθμό αιμοπεταλίων $75 \times 10^9/l$ ή μεγαλύτερο. Οι ασθενείς δεν ήταν επιλέξιμοι εάν είχαν κυτταρογενετική ανωμαλία διαγραφής του 5q (del5q) ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδα ή υπομεθυλιωτικούς παράγοντες.

Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν ενδοφλέβια έγχυση ιμετελστάτης ($n = 118$) 7,1 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου ($n = 60$) χορηγούμενη σε διάστημα 2 ωρών, μία φορά κάθε 4 εβδομάδες, μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή την αποχώρηση από τη μελέτη. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση το προηγούμενο φορτίο μετάγγισης RBC και με βάση την ομάδα κινδύνου κατά IPSS. Οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με ένα

αντιισταμινικό και ένα κορτικοστεροειδές πριν από τη χορήγηση της δόσης, για τον μετριασμό των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Οι καθυστερήσεις της δόσης ή οι μειώσεις της δόσης για τοξικότητα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 που παρατηρήθηκε κατά τη στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης δόσης αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τις καθορισμένες τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν υποστηρικτική φροντίδα, η οποία περιλάμβανε μεταγγίσεις RBC.

Από τους 178 ασθενείς που εντάχθηκαν, το 62% ήταν άνδρες και το 80% λευκοί. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 72 έτη (εύρος: 39 έως 87 έτη) με το 20% (36/178) των ασθενών να ήταν ηλικίας < 65 ετών, το 47% (84/178) ηλικίας ≥ 65 έως < 75 ετών και το 33% (58/178) ηλικίας ≥ 75 ετών. Συνολικά 118 ασθενείς έλαβαν μετελστάτη για διάμεσο χρονικό διάστημα 7,8 μηνών (εύρος: 0,03 έως 32,5 μήνες) και 59 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για διάμεσο χρονικό διάστημα 6,5 μηνών (εύρος: 0,03 έως 26,7 μήνες). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 19,5 μήνες (εύρος: 1,4 έως 36,2) στην ομάδα της μετελστάτης και 17,5 μήνες (εύρος: 0,7 έως 34,3) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα βασικά αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας παρατίθενται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6: Αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών με ΜΔΣ στη μελέτη MDS3001 φάσης 3

Χαρακτηριστικά της νόσου	Ιμετελστάτη (N = 118)	Εικονικό φάρμακο (N = 60)
Χρόνος από την αρχική διάγνωση		
Διάμεσος αριθμός ετών	3,5	2,8
Βαθμολογία ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: Ασυμπτωματικοί	42 (35,6)	21 (35)
1: Συμπτωματικοί πλήρως περιπατητικοί	70 (59,3)	39 (65)
2: Συμπτωματικοί κλινίηρες για λιγότερο από το 50% της ημέρας	6 (5,1)	0
Ταξινόμηση κινδύνου κατά IPSS, n (%)		
Χαμηλός	80 (67,8)	39 (65)
Ενδιάμεσος-1	38 (32,2)	21 (35)
Προηγούμενο φορτίο μετάγγισης RBC^a, n (%)		
4 έως 6 μονάδες	62 (52,5)	33 (55)
> 6 μονάδες	56 (47,5)	27 (45)
Ταξινόμηση ΠΟΥ (2008), n (%)		
RS+ ^β	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- ^γ	44 (37,3)	23 (38,3)
Ελλείποντα στοιχεία	1 (0,8)	0
Αρχική τιμή ερυθροποιητίνης ορού (EPO), n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Ελλείποντα στοιχεία	5 (4,2)	2 (3,3)
Προηγούμενη χρήση ESA, n (%)		
Ναι	108 (91,5)	52 (86,7)
Όχι	10 (8,5)	8 (13,3)

Συντομογραφίες: ECOG = Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα Ανατολικών Πολιτειών ΗΠΑ, ESA = παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης, IPSS = Διεθνές Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολόγησης, ΜΔΣ = μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, RS+ = θετικοί για δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, RS- = αρνητικοί για δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, ΠΟΥ = Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

^a Ως προηγούμενο φορτίο μετάγγισης RBC ορίζεται ο μέγιστος αριθμός μονάδων RBC που μεταγγίστηκαν σε διάστημα 8 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των 16 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση.

^β Το RS+ περιλαμβάνει: ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)/ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλαπλών σειρών και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ≥ 15% (RCMD-RS).

^γ Το RS- περιλαμβάνει: λουπούς.

Η αποτελεσματικότητα προσδιορίστηκε με βάση το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανεξαρτησία από μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων για 8 εβδομάδες και 24 εβδομάδες (RBC-TI). Ως RBC-TI

παρουσιάζεται η απουσία μετάγγισης RBC κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 8 διαδοχικών εβδομάδων (56 ημερών) και κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 24 διαδοχικών εβδομάδων (168 ημερών), αντίστοιχα, ανεξάρτητα από οριστική διακοπή της θεραπείας ή χρήση επόμενης αντικαρκινικής θεραπείας (στρατηγική της πολιτικής της θεραπείας). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: Στοιχεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη MDS3001 φάσης 3

	Ιμετελστάτη (N = 118)	Εικονικό φάρμακο (N = 60)
Ποσοστό RBC-TI ≥ 8 εβδομάδων στις πρώτες 24 εβδομάδες^α		
RBC-TI ≥ 8 εβδομάδων, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
ΔΕ 95% για ποσοστό ανταπόκρισης (%) ^β	(22,4, 39,7)	(3,8, 20,5)
% διαφοράς (ΔΕ 95%) ^γ	20,5 (6,8, 31,5)	
Τιμή p^{δ}	0,002	
Ποσοστό RBC-TI ≥ 24 εβδομάδων στις πρώτες 48 εβδομάδες^α		
RBC-TI ≥ 24 εβδομάδων, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
ΔΕ 95% για ποσοστό ανταπόκρισης (%) ^β	(17,9, 34,3)	(0,4, 11,5)
% διαφοράς (ΔΕ 95%) ^γ	22,1 (10,3, 31,5)	
Τιμή p^{δ}	< 0,001	

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, RBC = ερυθρά αιμοσφαίρια, TI = ανεξαρτησία από μεταγγίσεις.

^a TI ανεξάρτητα από οριστική διακοπή της θεραπείας ή χρήση επόμενης αντικαρκινικής θεραπείας (στρατηγική της πολιτικής της θεραπείας).

^b Το ΔΕ 95% για το ποσοστό ανταπόκρισης βασίστηκε στο ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης Clopper-Pearson.

^γ Το ΔΕ 95% για τη διαφορά βασίστηκε στη μέθοδο της βαθμολογίας Wilson.

^δ Η τιμή p βασίστηκε στον έλεγχο Cochran Mantel-Haenszel, στρωματοποιημένο με βάση το προηγούμενο φορτίο μετάγγισης RBC (≤ 6 έναντι > 6 μονάδων RBC) και την ομάδα κινδύνου κατά IPSS (χαμηλός έναντι ενδιάμεσου-1).

Η διάμεση διάρκεια της RBC-TI ≥ 8 εβδομάδων ήταν 51,6 εβδομάδες και η διάμεση αύξηση της αιμοσφαιρίνης (Hb) κατά τη διάρκεια της μεγαλύτερης περιόδου RBC-TI ήταν 3,55 g/dl στους ανταποκριθέντες στην ιμετελστάτη.

Η επίδραση της θεραπείας με ιμετελστάτη στην RBC-TI ≥ 8 εβδομάδων ήταν συνεπής μεταξύ όλων των κλινικά συναφών υποομάδων χαρακτηριστικών της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών χωρίς δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rytelo στη θεραπεία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένης της νεανικής μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας, σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ιμετελστάτη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Σε άτομα με ΜΔΣ που έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση ιμετελστάτης 7,1 mg/kg σε διάστημα 2 ωρών, η γεωμετρική μέση (συντελεστής διακύμανσης [CV] %) μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στο πλάσμα ήταν 89,5 mcg/ml (27,3%) με τις μέγιστες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται στο τέλος της έγχυσης. Με βάση τη C_{max} , η ιμετελστάτη δεν συσσωρεύεται μεταξύ των κύκλων θεραπείας μετά από χορήγηση δόσης κάθε τέσσερις εβδομάδες σε ασθενείς με ΜΔΣ.

Κατανομή

Η πρόσδεση της ιμετελστατής στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν 94%.

Βιομετασχηματισμός

Η ιμετελστατή πιθανώς μεταβολίζεται από τις νουκλεάσες στον ιστό σε μικρότερα θραύσματα.

Αποβολή

Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής για την ιμετελστατή στο πλάσμα είναι περίπου 4,9 ώρες (43,2%) σε ασθενείς με ΜΔΣ μετά από δόση 7,1 mg/kg.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η AUC_{0-24h} της ιμετελστατής στο πλάσμα αυξάνεται περισσότερο από αναλογικά προς τη δόση όσον αφορά το εύρος δόσεων 0,4 έως 11,0 mg/kg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν συναφή δεδομένα για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της ιμετελστατής σε ειδικούς πληθυσμούς.

Μεταξύ των ατόμων με ΜΔΣ, που έλαβαν ιμετελστατή κατά τη διάρκεια της μελέτης MDS3001, με βάση εξέταση της ηπατικής λειτουργίας (NCI-ODWG), 31 άτομα είχαν ήπια παθολογία με βάση εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN, ή ολική χολερυθρίνη $> 1 \times$ έως $1,5 \times$ ULN (βαθμός 1) και οποιαδήποτε τιμή AST), 17 άτομα είχαν μέτρια παθολογία με βάση εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ έως $3 \times$ ULN (βαθμός 2) και οποιαδήποτε τιμή AST) και 2 άτομα είχαν βαριά μορφής παθολογία με βάση εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $> 3 \times$ ULN (βαθμός 3) και οποιαδήποτε τιμή AST).

Με βάση την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL), 42 άτομα είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 60 έως < 90 ml/λεπτό), 39 άτομα είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30 έως < 60 ml/λεπτό) και 1 άτομο είχε βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 15 έως < 30 ml/λεπτό).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενικά δεδομένα τοξικότητας

Σε μελέτες 6 μηνών σε ποντικούς και 9 μηνών σε πιθήκους, παρατηρήθηκαν αυξήσεις του βάρους του ήπατος και των νεφρών που σχετίζονταν με τη δόση. Η μικροσκοπική ανάλυση έδειξε ήπιες έως μέτριες ηπατικές μεταβολές (εστίες φλεγμονωδών κυττάρων, αύξηση των κυττάρων Kupffer, εναπόθεση χρωστικής ουσίας, τελαγγειεκτασία) και νεφρικές μεταβολές (πάχυνση του μεσαγγείου, σπειραματονεφρίτιδα/σκλήρυνση, εναπόθεση στον διάμεσο χώρο, αιμορραγία των νεφρικών σωληναρίων, κύλινδροι πρωτεΐνης). Αυτές οι μεταβολές υποχώρησαν πλήρως ή μειώθηκαν ως προς τη βαρύτητα μετά την περίοδο χωρίς θεραπεία των 8 έως 14 εβδομάδων. Δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτές τις μελέτες, το επίπεδο μη παρατήρησης δυσμενών επιδράσεων (NOAEL) στους ποντικούς και η υψηλότερη μη βαριά τοξική δόση (HNSTD) στους πιθήκους προσδιορίστηκαν ως οι υψηλότερες χορηγηθείσες δόσεις, οι οποίες παρήγαγαν έκθεση έως και 2,4 και 28,1 φορές, αντίστοιχα, την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την ιμετελστατή.

Γονοτοξικότητα

Η ιμετελστάτη δεν επέδειξε γονοτοξικό δυναμικό σε μελέτες *in vitro* και *in vivo*.

Γονιμότητα

Η αξιολόγηση των επιδράσεων στα αναπαραγωγικά όργανα σε μελέτες τοξικότητας χρόνιων επαναλαμβανόμενων δόσεων υποδεικνύει το ενδεχόμενο εξασθένησης της γυναικείας γονιμότητας. Παρατηρήθηκε ατροφία του ενδομητρίου της μήτρας σε πιθήκους στους οποίους χορηγούνταν 14,1 mg/kg μία φορά την εβδομάδα επί 9 μήνες, με μέση έκθεση (βάσει της AUC) που είναι περίπου 20,0 φορές η έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Η επίδραση αυτή ήταν αναστρέψιμη μετά από μια περίοδο ανάκαμψης 14 εβδομάδων.

Δεν παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές ή ιστολογικές μεταβολές για τους αναπαραγωγικούς ιστούς των αρρένων σε καμία από τις δόσεις που δοκιμάστηκαν σε μελέτες τοξικότητας χρόνιων επαναλαμβανόμενων δόσεων (έως και 18,8 mg/kg στους ποντικούς και 14,1 mg/kg στους πιθήκους), με μέση έκθεση (βάσει της AUC) που είναι 2,4 φορές (ποντικοί) και 28,1 φορές (πίθηκοι) η έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Εμβρυική ανάπτυξη

Σε μελέτες τοξικότητας στην εμβρυική ανάπτυξη, χορηγήθηκαν δόσεις ιμετελστάτης 4,7, 14,1 ή 28,2 mg/kg σε κυοφορούντες ποντικούς και κουνέλια κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Στους ποντικούς, η ιμετελστάτη δεν ήταν τερατογόνος και δεν υπήρχαν ενδείξεις δυσπλασιών των εμβρύων. Στα κουνέλια, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα συνενωμένα στερνίδια στα 28,2 mg/kg, μια δόση που θεωρήθηκε τοξική για τις μητέρες με βάση τις μειώσεις του μέσου σωματικού βάρους κατά την κύηση. Θανατηφόρες επιδράσεις για το έμβρυο παρατηρήθηκαν στα 28,2 mg/kg και στα δύο είδη, οι οποίες επισημάνθηκαν ως αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση λόγω αύξησης των πρώιμων απορροφήσεων, με αποτέλεσμα τη μείωση των βιώσιμων εμβρύων και του μεγέθους της τοκετοομάδας ανά ζώο. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απώλειας μετά την εμφύτευση σε έκθεση (βάσει της AUC) έως και 1,5 φορές (ποντικοί) ή 13,0 φορές (κουνέλια) την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Η σημασία αυτών των επιδράσεων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανθρακικό νάτριο (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια

Παρασκευασμένο διάλυμα

Ανασυσταθέν διάλυμα

Χρησιμοποιήστε το αμέσως για να παρασκευάσετε το αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

Αραιωμένο διάλυμα

Χρησιμοποιήστε το εντός 48 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C (περιλαμβάνει τον συνολικό χρόνο από τη στιγμή της ανασύστασης έως την ολοκλήρωση της έγχυσης).

Χρησιμοποιήστε το εντός 18 ωρών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου στους 20 °C έως 25 °C (περιλαμβάνει τον συνολικό χρόνο από τη στιγμή της ανασύστασης έως την ολοκλήρωση της έγχυσης).

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για έως και 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή για 18 ώρες σε θερμοκρασία 20 °C έως 25 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κατά κανόνα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση έχουν πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Rytelo 47 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές φιαλίδιο των 8 ml από γυαλί τύπου 1, με πώμα εισχώρησης από ελαστικό χλωροβουτυλίου και αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου με σκούρο πράσινο πλαστικό πώμα.

Συσκευασία: 1 φιαλίδιο.

Το Rytelo 188 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές φιαλίδιο των 10 ml από γυαλί τύπου 1, με πώμα εισχώρησης από ελαστικό χλωροβουτυλίου και αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου με μπλε ρουά πλαστικό πώμα.

Συσκευασία: 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για μία μόνο χρήση.

Οδηγίες παρασκευής, χορήγησης και χειρισμού

Το Rytelo παρέχεται ως λευκή έως υπόλευκη ή ελαφρώς κίτρινη λυοφιλοποιημένη κόνις μόνο για ενδοφλέβια έγχυση και πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.

Ανασύσταση

- Υπολογίστε τη δόση του Rytelo (συνολικά mg) με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς (kg): **Σωματικό βάρος (X kg) × Δόση (7,1 mg/kg, εκτός εάν δικαιολογείται μείωση της δόσης στα 5,6 mg/kg ή 4,4 mg/kg).**
- Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων Rytelo που χρειάζονται. Για μια πλήρη δόση μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια. Κάθε φιαλίδιο Rytelo περιέχει 47 mg ή 188 mg.
- Βγάλτε τα φιαλίδια Rytelo από το ψυγείο. Αφήστε τα φιαλίδια εκτός ψυγείου για 10 έως 15 λεπτά (όχι περισσότερο από 30 λεπτά) ώστε να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου 20 °C έως 25 °C πριν από την ανασύσταση.
- Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο του Rytelo σύμφωνα με την περιεκτικότητα και τις οδηγίες που παρέχονται παρακάτω:
 - *Φιαλίδια Rytelo που περιέχουν 47 mg κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση*
Εγχύστε 1,8 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) απευθείας επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι για αποδιδόμενο όγκο 1,5 ml. Η τελική συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος θα είναι 31,4 mg/ml ανά φιαλίδιο.
 - *Φιαλίδια Rytelo που περιέχουν 188 mg κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση*
Εγχύστε 6,3 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) απευθείας επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι για αποδιδόμενο όγκο 6,0 ml. Η τελική συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος θα είναι 31,4 mg/ml ανά φιαλίδιο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια πλεονάζουσα ποσότητα για να καλυφθεί η απώλεια υγρού κατά την παρασκευή και εξαγωγή του ανασυσταθέντος διαλύματος, με αποτέλεσμα την τελική συγκέντρωση των 31,4 mg/ml που αναφέρεται παραπάνω.

- Στροβιλίστε κάθε φιαλίδιο απαλά για να αποφευχθεί ο αφρισμός μέχρι η κόνις να ανασυσταθεί πλήρως (όχι περισσότερο από 15 λεπτά). Μην ανακινείτε.
- Επιθεωρήστε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματιδιακή ύλη και χρωματική αλλοίωση πριν από την αραίωση. Το ανασυσταθέν διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να έχει την όψη διαυγούς έως ελαφρώς θολού διαλύματος, ουσιαστικά απαλλαγμένου από ορατές μολυσματικές προσμίξεις, σωματίδια ή/και σωματιδιακή ύλη. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχει χρωματική αλλοίωση ή σωματιδιακή ύλη.
- Χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως για την παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος Rytelo στον σάκο έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.3).

Αραίωση

- Υπολογίστε τον όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για τον ασθενή με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.

$$\text{Όγκος (ml)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος (kg)} \times \text{Δόση (7,1 mg/kg, εκτός εάν δικαιολογείται μείωση της δόσης στα 5,6 mg/kg ή 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

- Σε έναν σάκο έγχυσης των 500 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), προσθέστε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταθέντος διαλύματος στον σάκο έγχυσης. Απορρίψτε τυχόν περίσσεια υγρού που παραμένει στο(α) φιαλίδιο(α) και δεν απαιτείται για την επίτευξη της απαιτούμενης δόσης.
- Αναποδογυρίστε απαλά τον σάκο έγχυσης τουλάχιστον 5 φορές για να διασφαλίσετε ότι το ανασυσταθέν διάλυμα αναμειγνύεται καλά. Μην ανακινείτε τον σάκο έγχυσης πριν από τη χορήγηση.

Φύλαξη του αραιωμένου διαλύματος

- Χρησιμοποιήστε το εντός 48 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C (περιλαμβάνει τον συνολικό χρόνο από τη στιγμή της ανασύστασης έως την ολοκλήρωση της έγχυσης), βλ. παράγραφο 6.3.
- Χρησιμοποιήστε το εντός 18 ωρών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου στους 20 °C έως 25 °C (περιλαμβάνει τον συνολικό χρόνο από τη στιγμή της ανασύστασης έως την ολοκλήρωση της έγχυσης), βλ. παράγραφο 6.3.

Απόρριψη

- Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Μαρτίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rytelo 47 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ιμετελστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο ιμετελστάτη ισοδύναμη με 47 mg ιμετελστάτης. Μετά την
ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος περιέχει 31,4 mg ιμετελστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ανθρακικό νάτριο ή/και υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH).
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1894/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rytelo 47 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
μμετελστάτη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

47 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rytelo 188 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ιμετελστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο ιμετελστάτη ισοδύναμη με 188 mg ιμετελστάτης. Μετά την
ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος περιέχει 31,4 mg ιμετελστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ανθρακικό νάτριο ή/και υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH).
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1894/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rytelo 188 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
μμετελσάτη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

188 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rytelo 47 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Rytelo 188 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ιμετελστάτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rytelo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rytelo
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Rytelo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rytelo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rytelo και ποια είναι η χρήση του

Το Rytelo είναι ένα φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία ιμετελστάτη. Η ιμετελστάτη είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται «αναστολέας της τελομεράσης».

Το Rytelo χρησιμοποιείται σε ενήλικες με αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων) που προκαλείται από μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), έναν τύπο καρκίνου. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς που χρειάζονται μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με βάση την ερυθροποιητίνη ή δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία με βάση την ερυθροποιητίνη (μια ορμόνη που διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων).

Στα ΜΔΣ, ο μυελός των οστών δεν παράγει αρκετά υγιή αιμοσφαίρια και υπάρχουν μη φυσιολογικά κύτταρα στο αίμα ή/και στο μυελό των οστών τα οποία δεν αναπτύσσονται σωστά. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία και να σας κάνει να αισθάνεστε ότι είστε κουρασμένοι ή ότι δεν έχετε ενέργεια.

Το Rytelo δρα αναστέλλοντας ένα ένζυμο (πρωτεΐνη) που ονομάζεται «τελομεράση» το οποίο βοηθά τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να διαιρεθούν. Έτσι, σταματά την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών καρκινικών κυττάρων στον μυελό των οστών και επιτρέπει στον μυελό των οστών να παράγει φυσιολογικά αιμοσφαίρια, πράγμα που μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε λιγότερο κουρασμένοι.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rytelo

Μην πάρετε το Rytelo

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιμετελστατή ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας **πριν σας χορηγηθεί το Rytelo** εάν:

- είστε γυναίκα που μπορεί να αποκτήσει παιδιά – βλέπε «Κύηση και θηλασμός» και «Γονιμότητα» στην παράγραφο 2.
- είχατε πρόσφατα αντιδράσεις όπως δημιουργία μολώπων (μελανιών) πιο εύκολα, περισσότερη αιμορραγία από το αναμενόμενο, ρινορραγίες, αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα ή οποιαδήποτε άλλα σημεία αιμορραγίας.
- έχετε σημεία λοίμωξης όπως πυρετό, ρίγη, αίσθημα αδιαθεσίας ή οποιοδήποτε άλλο σημείο λοίμωξης.

Οι καταστάσεις αιμορραγίας, μολώπων ή λοίμωξης μπορεί να επιδεινωθούν εάν ορισμένοι τύποι των αιμοσφαιρίων σας αρχίσουν να μειώνονται αφού λάβετε το Rytelo – βλέπε «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4.

Για να διατηρήσει υπό έλεγχο τους αριθμούς των αιμοσφαιρίων σας και να σας παρακολουθεί για συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας:

- θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος πριν από κάθε δόση,
- θα σας υποβάλλει σε πρόσθετες εξετάσεις αίματος κάθε εβδομάδα μετά τις δύο πρώτες δόσεις και
- μπορεί να σας χορηγήσει φάρμακα που θα σας βοηθήσουν να καταπολεμήσετε τη λοίμωξη ή να παράγετε περισσότερα αιμοσφαίρια εάν οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων σας είναι χαμηλοί.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Rytelo ή λίγο μετά από αυτήν, μπορεί να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που ονομάζονται «**αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση**». Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι ήπιες έως βαριάς μορφής. Για την πρόληψη αυτών των αντιδράσεων, θα σας χορηγηθούν φάρμακα τουλάχιστον 30 λεπτά πριν λάβετε το Rytelo και θα παρακολουθείστε στενά για τουλάχιστον μία ώρα μετά.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε ενδείξεις αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, όπως: χαμηλή ή πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, ξαφνική δύσπνοια, έλλειψη ενέργειας, αίσθημα αδιαθεσίας, πονοκέφαλο, τάση για εμετό (ναυτία), εμετό, διάρροια, ασυνήθιστη έντονη εφίδρωση, φαγούρα στο δέρμα ή κόκκινο δέρμα, πρήξιμο, πυρετό ή πόνο σε ορισμένα σημεία του σώματος (όπως στον θώρακα, στο στομάχι, στις αρθρώσεις, στην πλάτη ή στα οστά) – βλέπε επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Παιδιά και έφηβοι

Το Rytelo δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό ισχύει επειδή δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο είναι ασφαλές για χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Rytelo

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί πριν ξεκινήσετε το Rytelo.

- **Κύηση**

Η ιμπελστατή **δεν συνιστάται** κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες που μπορούν να αποκτήσουν παιδί, αλλά δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rytelo και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Συζητήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με την καλύτερη αντισύλληψη που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε για να αποφύγετε την εγκυμοσύνη. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι είστε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rytelo. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει ότι δεν είστε έγκυος με ένα τεστ, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

- **Θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό εάν η ιμπελστατή απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. **Μη θηλάζετε** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rytelo και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Το Rytelo μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα στις γυναίκες. Αυτό σημαίνει ότι, εάν είστε γυναίκα, μπορεί να δυσκολευτείτε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Rytelo μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα. Μην οδηγείτε, μην κάνετε ποδήλατο και μη χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε κουρασμένοι ή αδύναμοι ή έχετε συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να κάνετε αυτά τα πράγματα, μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα – βλέπε παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Το Rytelo περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 35 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού αλάτος) σε κάθε δόση (τη δόση ενός ασθενούς με σωματικό βάρος 80 kg). Αυτό ισοδυναμεί περίπου με το 1,8% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Rytelo

Το Rytelo θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη θεραπεία ασθενειών του αίματος.

Πώς σας χορηγείται το Rytelo

- Το φάρμακο χορηγείται στη φλέβα σας ως έγχυση (στάλαξη).
- Το Rytelo κατά κανόνα χορηγείται σε διάστημα 2 ωρών.
- Αυτό το φάρμακο χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες.

Πόσο Rytelo θα σας χορηγείται

Η συνιστώμενη δόση είναι 7,1 mg Rytelo για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η δόση είναι κατάλληλη για εσάς. Ανάλογα με το πώς αντιδράτε στο φάρμακο, ο γιατρός σας μπορεί:

- να διακόψει προσωρινά και να ξεκινήσει εκ νέου την έγχυση πιο αργά
- να καθυστερήσει τη χορήγηση της έγχυσής σας και να την προγραμματίσει για άλλη ημέρα
- να μειώσει τη δόση σας
- ή να σταματήσει τη θεραπεία με το Rytelo.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό θα σας χορηγείται θεραπεία με το Rytelo.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από τη θεραπεία με το Rytelo

Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από κάθε δόση του Rytelo, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δίνει φάρμακα για να βοηθήσει να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την έγχυση (αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση) – βλέπε παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» για περισσότερες πληροφορίες.

Εάν παραλείψετε μια δόση

Εάν δεν προσέλθετε ή καθυστερήσετε σε ένα ραντεβού για τη δόση του Rytelo, είναι πολύ σημαντικό να κλείσετε ένα άλλο ραντεβού το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, το πρόγραμμα χορήγησης δόσεων θα συνεχιστεί όπως έχει συνταγογραφηθεί – κάθε 4 εβδομάδες.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Rytelo από την κανονική

Καθώς η έγχυση θα σας χορηγείται από εκπαιδευμένους επαγγελματίες σε ένα κέντρο υγειονομικής περίθαλψης, δεν είναι πιθανό να προκύψει περίπτωση υπερβολικής δόσης. Εάν συμβεί αυτό, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει εάν παρουσιάζετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία αυτών των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. **Μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική βοήθεια.**

Πολύ συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία)
 - τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα συμπτώματα: δημιουργία μωλώπων πιο εύκολα ή περισσότερη αιμορραγία από το αναμενόμενο, μώλωπας ή συγκέντρωση αίματος (αιμάτωμα), παρατεταμένη αιμορραγία από κοψίματα, ρινορραγία, αίμα στο έντερο, στα ούρα ή στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα.
- Χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων στο αίμα (ουδετεροπενία)
 - τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, ρίγη, αίσθημα αδιαθεσίας ή οποιαδήποτε άλλη ένδειξη λοίμωξης.

Συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ορισμένα συμβάντα που ξεκινούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από αυτήν)
 - οι οποίες μπορεί να είναι ή να μην είναι σοβαρές και μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: χαμηλή ή πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, ξαφνική

δύσπνοια, έλλειψη ενέργειας, αίσθημα αδιαθεσίας, πονοκέφαλο, ναυτία ή τάση για εμετό, εμετό, διάρροια, ασυνήθιστη έντονη εφίδρωση, φαγούρα στο δέρμα ή κόκκινο δέρμα, πρήξιμο, πυρετό ή πόνο σε ορισμένα σημεία του σώματος (όπως στον θώρακα, στο στομάχι, στις αρθρώσεις, στην πλάτη ή στα οστά).

- Μια λοίμωξη του αίματος (σηψαιμία)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία) – φαίνονται στις εξετάσεις αίματος
- αδυναμία ή ένα γενικό αίσθημα έλλειψης ενέργειας ή αντοχής (εξασθένιση)
- εξάντληση (κόπωση)
- πονοκέφαλος
- ουρολοίμωξη
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων – φαίνονται στις εξετάσεις αίματος.

Συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πόνος στις αρθρώσεις
- φαγούρα στο δέρμα ή αίσθημα φαγούρας
- λιποθυμία
- ακανόνιστος ή μη φυσιολογικά γρήγορος καρδιακός παλμός (κολπική μαρμαρυγή ή κολπικός πτερυγισμός).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rytelo

Το Rytelo θα φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι οδηγίες για τη φύλαξή του έχουν ως εξής:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ».
- Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rytelo

- Η δραστική ουσία είναι η ιμετελστάτη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο ιμετελστάτη ισοδύναμη με 47 mg ή 188 mg ιμετελστάτης. Μετά την ανασύσταση, κάθε χιλιοστόλιτρο του διαλύματος περιέχει 31,4 mg/ml ιμετελστάτης.

- Τα άλλα έκδοχα είναι ανθρακικό νάτριο ή/και υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH) – βλέπε παράγραφο 2, «Το Rytelo περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Rytelo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rytelo είναι μια λευκή έως υπόλευκη ή ελαφρώς κίτρινη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα) Το Rytelo διατίθεται σε ένα φιαλίδιο μίας δόσης που περιέχει 47 mg ή 188 mg μετελστατής.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Geron Netherlands B.V.

La Guardiaweg 58

1043 DJ Amsterdam

Ολλανδία

Παρασκευαστής

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543JA Nijmegen

Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ».

Οδηγίες παρασκευής, χορήγησης και χειρισμού

Ο αριθμός των φιαλιδίων που θα χρησιμοποιηθούν για μία δόση θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Το Rytelo παρέχεται ως λευκή έως υπόλευκη ή ελαφρώς κίτρινη λυοφιλοποιημένη κόνις μόνο για ενδοφλέβια έγχυση και πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και παρακολούθηση για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται πριν από οποιαδήποτε δόση του Rytelo, ώστε να προληφθούν ή να μειωθούν ενδεχόμενες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με διφαινυδραμίνη (25 έως 50 mg) και υδροκορτιζόνη (100 έως 200 mg), ή ισοδύναμο, τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Rytelo.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες για τουλάχιστον μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Βλ. ΠΧΠ, παραγράφους 4.2 και 4.4, για τη διαχείριση των συμπτωμάτων.

Ανασύσταση

- Υπολογίστε τη δόση του Rytelo (συνολικά mg) με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς (kg): **Σωματικό βάρος (X kg) × Δόση (7,1 mg/kg, εκτός εάν δικαιολογείται μείωση της δόσης στα 5,6 mg/kg ή 4,4 mg/kg).**
- Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων Rytelo που χρειάζονται. Για μια πλήρη δόση μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια. Κάθε φιαλίδιο Rytelo περιέχει 47 mg ή 188 mg.
- Βγάλτε τα φιαλίδια Rytelo από το ψυγείο. Αφήστε τα φιαλίδια εκτός ψυγείου για 10 έως 15 λεπτά (όχι περισσότερο από 30 λεπτά) ώστε να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου 20 °C έως 25 °C πριν από την ανασύσταση.
- Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο του Rytelo σύμφωνα με την περιεκτικότητα και τις οδηγίες που παρέχονται παρακάτω:
 - *Φιαλίδια Rytelo που περιέχουν 47 mg κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση*
Εγχύστε 1,8 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) απευθείας επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι για αποδιδόμενο όγκο 1,5 ml. Η τελική συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος θα είναι 31,4 mg/ml ανά φιαλίδιο.
 - *Φιαλίδια Rytelo που περιέχουν 188 mg κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση*
Εγχύστε 6,3 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) απευθείας επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι για αποδιδόμενο όγκο 6,0 ml. Η τελική συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος θα είναι 31,4 mg/ml ανά φιαλίδιο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια πλεονάζουσα ποσότητα για να καλυφθεί η απώλεια υγρού κατά την παρασκευή και εξαγωγή του ανασυσταθέντος διαλύματος, με αποτέλεσμα την τελική συγκέντρωση των 31,4 mg/ml που αναφέρεται παραπάνω.

- Στροβιλίστε κάθε φιαλίδιο απαλά για να αποφευχθεί ο αφρισμός μέχρι η κόνις να ανασυσταθεί πλήρως (όχι περισσότερο από 15 λεπτά). Μην ανακινείτε.
- Επιθεωρήστε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματιδιακή ύλη και χρωματική αλλοίωση πριν από την αραίωση. Το ανασυσταθέν διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να έχει την όψη διαυγούς έως ελαφρώς θολού διαλύματος, ουσιαστικά απαλλαγμένου από ορατές μολυσματικές προσμίξεις, σωματίδια ή/και σωματιδιακή ύλη. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχει χρωματική αλλοίωση ή σωματιδιακή ύλη.
- Χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως για την παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος Rytelo στον σάκο έγχυσης.

Αραίωση

- Υπολογίστε τον όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για τον ασθενή με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.

$$\text{Όγκος (ml)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος (kg)} \times \text{Δόση (7,1 mg/kg, εκτός εάν δικαιολογείται μείωση της δόσης στα 5,6 mg/kg ή 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

- Σε έναν σάκο έγχυσης των 500 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), προσθέστε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταθέντος διαλύματος στον σάκο έγχυσης. Απορρίψτε τυχόν

περίσσεια υγρού που παραμένει στο(α) φιαλίδιο(α) και δεν απαιτείται για την επίτευξη της απαιτούμενης δόσης.

- Αναποδογυρίστε απαλά τον σάκο έγχυσης τουλάχιστον 5 φορές για να διασφαλίσετε ότι το ανασυσταθέν διάλυμα αναμειγνύεται καλά. Μην ανακινείτε τον σάκο έγχυσης πριν από τη χορήγηση.

Φύλαξη του αραιωμένου διαλύματος

- Χρησιμοποιήστε το εντός 48 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C (περιλαμβάνει τον συνολικό χρόνο από τη στιγμή της ανασύστασης έως την ολοκλήρωση της έγχυσης).
- Χρησιμοποιήστε το εντός 18 ωρών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου στους 20 °C έως 25 °C (περιλαμβάνει τον συνολικό χρόνο από τη στιγμή της ανασύστασης έως την ολοκλήρωση της έγχυσης).
- Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για έως και 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή για 18 ώρες σε θερμοκρασία 20 °C έως 25 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κατά κανόνα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραίωση έχουν πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Τρόπος χορήγησης

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 2 ωρών (δηλαδή 250 ml/ώρα). Μη χορηγείτε με ταχεία ενδοφλέβια ένεση τύπου push ή bolus.
- Για τους μειωμένους ρυθμούς έγχυσης που μπορεί να απαιτηθούν λόγω αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, βλ. παρακάτω και στην παράγραφο 4.2, πίνακα 3 της ΠΧΠ.

Τροποποιήσεις ρυθμού χορήγησης για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός βαρύτητας^a	Εμφάνιση	Τροποποίηση της θεραπείας
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. ΠΧΠ, παραγράφους 4.4 και 4.8)	Βαθμού 2 ή 3	Πρώτη και δεύτερη	• Διακόψτε την έγχυση μέχρι την αποδρομή ή μέχρι η ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών να μειωθεί σε Βαθμού 1^a • Ξεκινήστε εκ νέου την έγχυση στο 50% του ρυθμού έγχυσης που χρησιμοποιήθηκε πριν από τις ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή 125 ml/ώρα)

Βαθμού 1: ήπια, Βαθμού 2: μέτρια, Βαθμού 3: βαριάς μορφής

Απόρριψη

- Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.