

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rytelo 47 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Rytelo 188 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rytelo 47 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene imetelstat sódico equivalente a 47 mg de imetelstat.
Tras su reconstitución, 1 ml de solución contiene 31,4 mg de imetelstat.

Rytelo 188 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene imetelstat sódico equivalente a 188 mg de imetelstat.
Tras su reconstitución, 1 ml de solución contiene 31,4 mg de imetelstat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino o amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rytelo está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, sin una anomalía citogenética conocida como delección aislada del 5q, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o que no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Rytelo lo deben administrar y supervisar médicos y profesionales sanitarios con experiencia en enfermedades hematológicas y su tratamiento.

Antes de administrar las dosis se recomienda realizar pruebas de función hepática y un recuento sanguíneo completo. Además, tras administrar las dos primeras dosis, se recomienda realizar un recuento celular sanguíneo todas las semanas (ver sección 4.4).

Antes de administrar la primera dosis de Rytelo, las mujeres con capacidad reproductiva se deben someter a una prueba del embarazo (ver sección 4.6).

Posología

La dosis recomendada de Rytelo es de 7,1 mg/kg de peso corporal una vez cada 4 semanas administrada por perfusión intravenosa. Se debe interrumpir el tratamiento con Rytelo si el paciente no presenta una reducción de la carga transfusional de eritrocitos después de 24 semanas de tratamiento (6 dosis) o si en algún momento se produce una reacción adversa inadmisible.

Premedicación para posibles reacciones relacionadas con la perfusión

Se deben administrar a los pacientes como premedicación difenhidramina (entre 25 y 50 mg) e hidrocortisona (entre 100 y 200 mg), o equivalente, al menos 30 minutos antes de la administración de Rytelo. Debe administrarse esta premedicación antes de iniciar el tratamiento con Rytelo para evitar o reducir las posibles reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Modificaciones de la dosis

En la tabla 1 se recogen las reducciones recomendadas de la dosis para todas las reacciones adversas de grado 3 y 4.

El tratamiento de las reacciones adversas de grado 3 y 4 puede requerir el retraso de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, y se pueden consultar en las tablas 2, 3 y 4. El tratamiento con Rytelo debe interrumpirse permanentemente si el paciente no tolera el nivel de dosis más bajo de 4,4 mg/kg.

Tabla 1: Reducciones recomendadas de la dosis para todas las reacciones adversas de grado 3 y 4

Reducción de dosis	Dosis actual	Dosis reducida
Primera reducción de dosis	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Segunda reducción de dosis	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Reacciones adversas hematológicas de grado 3 y 4

Retrase la administración de Rytelo si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a $1,0 \times 10^9/l$ o si el recuento de plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/l$. Modifique la dosis según lo descrito en la tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis para reacciones adversas hematológicas de grado 3 y 4

Reacción adversa	Grado de gravedad ^{a, b}	Incidencia	Modificación del tratamiento
Trombocitopenia (ver secciones 4.4 y 4.8)	Grado 3	Primera	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 50 \times 10^9/l$ Reinicio del tratamiento con el mismo nivel de dosis
		Segunda y tercera	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 50 \times 10^9/l$ Reinicio del tratamiento con un nivel de dosis inferior
	Grado 4	Primera y segunda	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 50 \times 10^9/l$ Reinicio del tratamiento con un nivel de dosis inferior
Neutropenia (ver secciones 4.4 y 4.8)	Grado 3	Primera	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Reinicio del tratamiento con el mismo nivel de dosis
		Segunda y tercera	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Reinicio del tratamiento con un nivel de dosis inferior
	Grado 4	Primera y segunda	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Reinicio del tratamiento con un nivel de dosis inferior

^a Gravedad basada en los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) versión 4.03.

^b Grado 3: grave; grado 4: potencialmente mortal

Reacciones adversas no hematológicas

En la tabla 3 se describen las modificaciones de la administración de las dosis en caso de reacciones relacionadas con la perfusión.

Tabla 3: Modificaciones de la administración de las dosis en caso de reacciones relacionadas con la perfusión

Reacción adversa	Grado de gravedad ^{a, b}	Incidencia	Modificación del tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.8)	Grado 2 o 3	Primera y segunda	<ul style="list-style-type: none"> Interrupción de la perfusión hasta la resolución de las reacciones adversas o hasta que la intensidad de estas disminuya al grado 1^b Reinicio de la perfusión al 50 % de la velocidad de perfusión que se empleó durante la administración previa a la aparición de las reacciones adversas (es decir, 125 ml/h)
		Tercera	<ul style="list-style-type: none"> Para reacciones de grado 2, interrupción de la perfusión. Posibilidad de reiniciarla en la administración de la siguiente dosis Para reacciones de grado 3, interrupción del tratamiento
	Grado 4	Primera	<ul style="list-style-type: none"> Interrupción de la perfusión Administración de un tratamiento de apoyo, según corresponda, e interrupción del tratamiento

^a Gravedad basada en los CTCAE del NCI, versión 4.03.

^b Grado 1: leve; grado 2: moderada; grado 3: grave; grado 4: potencialmente mortal

En la tabla 4 se describen las modificaciones de la dosis para otras reacciones adversas a medicamentos, incluidas las pruebas de función hepática elevadas.

Tabla 4: Modificaciones de la dosis para reacciones adversas no hematológicas

Reacción adversa	Grado de gravedad ^{a, b}	Incidencia	Modificación del tratamiento
Otras reacciones adversas a medicamentos, incluidas las pruebas de función hepática elevadas (ver sección 4.8)	Grado 3 o 4	Primera y segunda	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del tratamiento hasta que las reacciones adversas sean de grado 1^b o vuelvan al grado inicial Reinicio del tratamiento con un nivel de dosis inferior

^a Gravedad basada en los CTCAE del NCI, versión 4.03.

^b Grado 1: leve; grado 3: grave; grado 4: potencialmente mortal

Dosis omitidas

En caso de omisión de la administración de la dosis prevista, el paciente debe recibir Rytelo lo antes posible y continuar el tratamiento según la prescripción con un período de 4 semanas entre las dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a <90 ml/min). No hay datos suficientes sobre pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a < 30 ml/min) ni con enfermedad renal terminal que respalden una recomendación posológica (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con pruebas de función hepática de leve a moderadamente anormales (bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad y aspartato-aminotransferasa [AST] > límite superior de la normalidad o bilirrubina total > de 1 a 1,5 veces el límite superior de la normalidad [grado 1] y cualquier valor de AST) o (bilirrubina total > de 1,5 a 3 veces el límite superior de la normalidad [grado 2] y cualquier valor de AST). No hay datos suficientes sobre pacientes con pruebas de función hepática gravemente anormales (bilirrubina total >3 veces el límite superior de la normalidad [grado 3] y cualquier valor de AST) que respalden una recomendación posológica (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rytelo en niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 28 días y los 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Rytelo en pacientes pediátricos menores de 28 días de edad no es apropiado.

Forma de administración

Rytelo está indicado para su administración por vía intravenosa.

Rytelo se suministra para un único uso.

Rytelo debe reconstituirse y diluirse utilizando una técnica aséptica bajo la supervisión de un profesional sanitario antes de administrarlo como perfusión intravenosa.

La perfusión intravenosa debe administrarse durante 2 horas (es decir, 250 ml/h). Para conocer los valores de velocidad de perfusión reducidos que puedan necesitarse debido a reacciones relacionadas con la perfusión, consulte la tabla 3 en la sección 4.2. No se debe administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trombocitopenia

Se han notificado casos de trombocitopatía durante el tratamiento con Rytelo, incluidos nuevos casos de trombocitopenia de grado 3 o 4, o empeoramiento de los casos existentes (ver sección 4.8). Se deben llevar a cabo recuentos sanguíneos completos antes de administrar cada dosis de Rytelo, semanalmente tras la administración de las dos primeras dosis y en caso de trombocitopenia de grado 3 o 4, o cuando esté clínicamente indicado. Como medida de precaución, se debe vigilar a los pacientes con trombocitopenia de grado 3 o 4 para detectar sangrados. Se debe considerar si está clínicamente indicada la necesidad de realizar transfusiones de plaquetas. Se debe aconsejar a los

pacientes que notifiquen de inmediato cualquier signo o síntoma de cardenales o sangrado. La siguiente dosis debe retrasarse y reanudarse con la misma dosis o una dosis reducida según las recomendaciones formuladas (ver sección 4.2).

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia durante el tratamiento con Rytelo, incluidos nuevos casos de neutropenia de grado 3 o 4, o empeoramiento de los casos existentes (ver sección 4.8), además de la posibilidad de neutropenia febril. Se deben llevar a cabo recuentos sanguíneos completos antes de administrar cada dosis de Rytelo, semanalmente tras la administración de las dos primeras dosis y en caso de neutropenia de grado 3 o 4. Como medida de precaución, se debe vigilar a los pacientes con neutropenia de grado 3 o 4 para detectar infecciones y sepsis. Se deben administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos y tratamientos antinfecciosos. Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier signo o síntoma de neutropenia, como fiebre o infección. La siguiente dosis debe retrasarse y reanudarse con la misma dosis o una dosis reducida según las recomendaciones formuladas (ver sección 4.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión, por lo general, de intensidad leve o moderada, durante el tratamiento con Rytelo (ver sección 4.8). Entre los síntomas más comunes se notificaron cefalea y dolor de espalda. Otras reacciones adversas significativas que se notificaron fueron hipotensión de grado 3, hipertensión, crisis hipertensiva y dolor torácico no cardiaco. Los pacientes experimentaron, en términos generales, una reacción relacionada con la perfusión durante esta o poco después de finalizarla.

Se debe administrar premedicación a los pacientes un mínimo de 30 minutos antes de administrar Rytelo para reducir el riesgo de sufrir reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.2). Se debe vigilar a los pacientes para detectar reacciones adversas durante al menos una hora después de finalizar la perfusión.

Los síntomas de las reacciones relacionadas con la perfusión deben tratarse mediante la administración de un tratamiento de apoyo y la consideración de interrumpir la perfusión, reducir la velocidad de la perfusión o interrumpir el tratamiento en función de la intensidad y frecuencia de incidencia de los síntomas, según las recomendaciones formuladas (ver sección 4.2).

Toxicidad embriofetal

Los estudios realizados en animales indican que Rytelo puede dañar al feto y al embrión si se administra a una mujer embarazada. La administración de imetelstat a conejos y ratones hembra preñados durante el periodo de organogénesis provocó mortalidad embriofetal a exposiciones maternas ($AUC \geq 3,4$ veces la exposición humana a la dosis clínica recomendada (ver sección 5.3).

Se debe informar a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. A las mujeres con capacidad de gestación se les debe recomendar el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Rytelo y durante al menos la semana siguiente a la administración de la última dosis (ver sección 4.6).

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene 35 mg de sodio (la dosis de un paciente de 80 kg) por dosis o, aproximadamente, el 1,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto.

Se introducirá una carga adicional de sodio en una solución que contenga sodio que se utilizará para preparar su administración (ver sección 6.6). Esto se debe tener en cuenta respecto a la ingesta total diaria de sodio del paciente de todas las fuentes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones en humanos (ver sección 5.2).

El imetelstat *in vitro* es un inhibidor de la proteína BCRP y de los transportadores de aniones orgánicos humanos OAT1, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones similares a las alcanzadas el día de la administración de imetelstat. El riesgo de se produzca una interacción con otros medicamentos que cause un aumento de las concentraciones plasmáticas de un sustrato administrado de manera concomitante disminuye con la rápida disminución de las concentraciones de imetelstat en plasma y es probable que no sea pertinente en los días siguientes al intervalo entre dosis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación/anticoncepción en mujeres

Se debe verificar que las mujeres con capacidad de gestación no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Rytelo (ver sección 4.2).

A las mujeres con capacidad de gestación se les debe recomendar el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Rytelo y durante al menos la semana siguiente a la administración de la última dosis.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de imetelstat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que imetelstat puede causar la pérdida del feto o embrión (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar imetelstat durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si imetelstat se excreta en la leche materna.

No existen datos sobre la presencia de imetelstat en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Debido al potencial de las reacciones adversas en lactantes, se debe recomendar a las madres que no den el pecho durante el tratamiento con Rytelo y durante 1 semana después de la administración de la última dosis.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales indican que imetelstat puede alterar la fertilidad en mujeres con capacidad de gestación (ver sección 5.3). No se dispone de datos sobre el efecto de imetelstat en la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rytelo puede afectar ligeramente a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La capacidad de reacción al llevar a cabo estas tareas puede verse afectada debido a los posibles efectos de la astenia y las reacciones relacionadas con la perfusión, como malestar, dolor torácico y crisis hipertensiva tras la administración del tratamiento (ver sección 4.8).

Debe recomendarse a los pacientes que actúen con precaución hasta que los síntomas que afecten a su capacidad para conducir o utilizar máquinas hayan desaparecido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a Rytelo notificadas con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (94 %), leucopenia (93 %), neutropenia (92 %), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (48 %), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (42 %), aumento de la fosfatasa alcalina (ALP) (41 %), astenia (26 %) y cefalea (16 %).

Las reacciones adversas intensas (grado ≥ 3) notificadas con mayor frecuencia fueron neutropenia (69 %) y trombocitopenia (63 %).

Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron sepsis (1,7 %), infección del tracto urinario (1,7 %), fibrilación auricular (1,1 %), hemorragia de varices esofágicas (1,1 %), síncope (1,1 %) y trombocitopenia (1,1 %).

La frecuencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas fue del 13 %. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia y que conllevaron la interrupción del tratamiento fueron trombocitopenia (6,3 %) y neutropenia (6,3 %).

La frecuencia de reducción o retraso de la dosis debido a reacciones adversas fue del 65 %. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia y que conllevaron la modificación o la interrupción de la dosis fueron neutropenia (51 %) y trombocitopenia (45 %).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en los datos combinados de ensayos clínicos realizados en 175 pacientes con SMD de riesgo 1 de bajo a intermedio, anemia dependiente de transfusiones en recaída, refractarios o no aptos para el tratamiento con un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) y en tratamiento con imetelstat con la dosis recomendada. Los pacientes recibieron tratamiento con Rytelo durante una mediana de 7,8 meses.

Estas reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y por frecuencia dentro de cada clase de órganos del sistema, y se presentan en orden de frecuencia decreciente. Las frecuencias se definieron como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $\geq 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1\ 000$ a $\geq 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $\geq 1/1\ 000$), muy raras ($\geq 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada clasificación, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes con SMD de riesgo 1 de bajo a intermedio tratados con Rytelo en el estudio MDS3001 de fase 2 y 3

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)	Todos los grados (N = 175)	Grados ≥ 3 (N = 175)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario ^a	Muy frecuente	12 %	2,3 %
	Sepsis ^b	Frecuente	4,0 %	4,0 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^c	Muy frecuente	94 %	63 %
	Neutropenia ^c	Muy frecuente	92 %	69 %
	Leucopenia ^c	Muy frecuente	93 %	56 %
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la perfusión ^d	Frecuente	8,6 %	3,4 %
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	16 %	1,7 %
	Síncope ^e	Frecuente	4,6 %	1,7 %
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular ^f	Frecuente	3,4 %	1,1 %
Trastornos vasculares	Hematoma	Frecuente	5,7 %	0,6 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Frecuente	5,1 %	0
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gastrointestinal ^g	Frecuente	6,3 %	1,7 %
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferasa elevada ^c	Muy frecuente	48 %	2,3 %
	Alanina aminotransferasa elevada ^c	Muy frecuente	42 %	4,0 %
	Fosfatasa alcalina elevada ^c	Muy frecuente	41 %	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente	5,1 %	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente	6,9 %	0
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente	4,6 %	1,1 %
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia ^h	Muy frecuente	26 %	0,6 %

^a La infección del tracto urinario incluye infección del tracto urinario, infección de vías urinarias por *Escherichia* y cistitis.

^b La sepsis incluye sepsis, sepsis entérico, sepsis por *Escherichia*, sepsis neutropénica y urosepsis.

^c La trombocitopenia (recuento de plaquetas disminuido), la neutropenia (recuento de neutrófilos disminuido), la leucopenia (recuento de leucocitos disminuido), la AST elevada, la ALP elevada y la ALT elevada están basadas en valores de laboratorio.

^d Las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, artralgia, astenia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico, diarrea, molestia, disnea, eritema, rubefacción, cefalea, hiperhidrosis, hipertensión, crisis hipertensiva, hipotensión, dolencia, malestar, náuseas, dolor torácico no cardiaco, edema periférico, eritema palmar, prurito, pirexia, dolor espinal, urticaria y vómitos. Solo se incluyen los acontecimientos que se consideran relacionados con las reacciones a la perfusión.

^e El síncope incluye pérdida de conciencia, presíncope y síncope.

^f La fibrilación auricular incluye fibrilación auricular y aleteo auricular.

^g El sangrado gastrointestinal incluye hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, hemorragia hemorroidal, hemorragia intestinal, hemorragia rectal y hemorragia de varices esofágicas.

^h La astenia incluye astenia y fatiga.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia

En pacientes que recibieron imetelstat, se produjo trombocitopenia en un 94,3 %. La incidencia de la trombocitopenia de grado 3 o 4 fue del 62,9 %. La mediana de tiempo hasta la aparición de acontecimientos de grado 3 o superior fue de 5 semanas (intervalo: 1,7, 89,7). La mediana de duración de los acontecimientos de trombocitopenia de grado 3 o superior fue de 1,4 semanas (intervalo: 0,1, 15,0) (ver secciones 4.2 y 4.4). Los episodios de trombocitopenia notificados (acontecimientos adversos de cualquier grado que se presentan o empeoran con posterioridad a la primera dosis del medicamento en estudio) conllevaron la reducción de la dosis o el retraso del ciclo en el 24,6 % y el 44,6 % de los pacientes, respectivamente. El tratamiento se interrumpió de manera permanente en el 6,3 % de los pacientes.

Neutropenia

En pacientes que recibieron imetelstat, se produjo neutropenia en un 92,0 %. La incidencia de la neutropenia de grado 3 o 4 fue del 69,1 %. La mediana de tiempo hasta la aparición de acontecimientos de grado 3 o superior fue de 4,3 semanas (intervalo: 1,0, 118,6). La mediana de duración de los acontecimientos de neutropenia de grado 3 o superior fue de 2,0 semanas (intervalo: 0,0, 16,7) (ver secciones 4.2 y 4.4). Los episodios de neutropenia notificados (acontecimientos adversos de cualquier grado que se presentan o empeoran con posterioridad a la primera dosis del medicamento en estudio) conllevaron la reducción de la dosis o el retraso del ciclo en el 36,6 % y el 50,3 % de los pacientes, respectivamente. El tratamiento se interrumpió de manera permanente en el 6,3 % de los pacientes.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En pacientes que recibieron imetelstat, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en un 8,6 %. La incidencia de las reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4 fue del 3,4 %. En general, las reacciones relacionadas con la perfusión fueron de intensidad leve o moderada. Las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas con mayor frecuencia fueron cefalea (3,4 %) y dolor de espalda (2,3 %). Otras reacciones relacionadas con la perfusión significativas que se notificaron fueron acontecimientos de grado 3 de hipotensión (0,6 %), hipertensión (0,6 %), crisis hipertensiva (0,6 %) y dolor torácico no cardiaco (0,6 %). Por lo general, las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron durante esta o poco después de finalizarla (ver secciones 4.2 y 4.4). Las reacciones relacionadas con la perfusión condujeron a una reducción de la dosis o a un retraso del ciclo en el 0,6 % de los pacientes o a una interrupción o finalización temporal de la perfusión en el 5,7 % de los pacientes. El tratamiento se interrumpió de manera permanente en el 0,6 % de los pacientes.

Trastornos hepatobiliares

En pacientes que recibieron imetelstat, se produjo un aumento de la AST, la ALT y el ALP en el 48,0 %, 41,7 % y 41,1 %, respectivamente. La incidencia de los acontecimientos de grado 3 o 4 fue del 2,3 %, 4,0 % y 0 %, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de acontecimientos de grado 3 o superior fue de 30,4 semanas (intervalo: 25,9, 63,1) para los acontecimientos de aumento de la AST y de 32,0 semanas (intervalo: 1,0, 84,1) para los acontecimientos de aumento de la ALT. La mediana de duración de los acontecimientos de grado 3 o superior fue de 1,2 semanas (intervalo: 0,4, 2,4) para los casos de aumento de la AST y de 1,5 semanas (intervalo: 0,7, 4,0) para los casos de aumento de la ALT. Los acontecimientos (acontecimientos adversos de cualquier grado que se presentan o empeoran con posterioridad a la primera dosis del medicamento en estudio) conllevaron el retraso del ciclo en el 1,7 % de los pacientes en los casos de aumento de la AST y en el 0,6 % en los casos de aumento de la ALT. Ningún acontecimiento conllevó la interrupción del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis o de administración incorrecta (por ejemplo, en perfusión rápida o en bolo intravenoso), se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, y administrar el tratamiento sintomático adecuado y el tratamiento de apoyo habitual.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, otros antineoplásicos, código ATC: L01XX80

Mecanismo de acción

Imetelstat es un inhibidor de la telomerasa compuesto por oligonucleótidos que se une a la región molde del componente del ARN telomérico humano (hTR), lo que impide la unión telomérica.

Se conoce que la actividad de la telomerasa y la expresión de ARN de la telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT) son especialmente elevadas en el SMD, así como en las células progenitoras y madre malignas. El tratamiento con imetelstat conlleva la reducción de la longitud telomérica, la inhibición de la proliferación de células progenitoras y madre malignas, y la inducción de la apoptosis, con la consiguiente reducción de los clones malignos.

Efectos farmacodinámicos

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con imetelstat a la dosis recomendada, se detectaron anticuerpos contra el fármaco en el 17 % de los participantes. No se observó afectación de la farmacocinética, la eficacia o la seguridad por los anticuerpos contra el fármaco; sin embargo, los datos siguen siendo limitados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de imetelstat se evaluó en el ensayo Imerge, un estudio de fase 3 aleatorizado, con enmascaramiento doble, comparado con placebo y multicéntrico (MDS3001). en el que participaron 178 pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS), y dependientes de transfusiones (requerían ≥ 4 unidades de glóbulos rojos durante un periodo de 8 semanas durante las 16 semanas previas a la aleatorización). El diagnóstico de SMD para la inclusión se llevó a cabo según la clasificación de la OMS de 2008. Los pacientes considerados aptos debían no haber mostrado respuesta —o haberla perdido— al tratamiento con un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) o no considerarse aptos para dicho tratamiento y tener un recuento absoluto de neutrófilos de $1,5 \times 10^9/l$ y de plaquetas de $75 \times 10^9/l$ o superiores. Los pacientes no se consideraron aptos si presentaban una anomalía citogenética conocida como delección del 5q o habían recibido tratamiento previo con lenalidomida o agentes hipometilantes.

A los participantes se les aleatorizó en una proporción de 2:1 para recibir una perfusión intravenosa de 7,1 mg/kg de imetelstat ($n = 118$) o placebo ($n = 60$) durante 2 horas cada 4 semanas hasta alcanzar la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o la retirada del estudio. La aleatorización se estratificó según la carga previa de transfusión de glóbulos rojos y por grupo de riesgo según el IPSS.

Los pacientes recibieron pretratamiento con un antihistamínico y un corticosteroide para mitigar las reacciones relacionadas con la perfusión. Los retrasos o las reducciones de la dosis para toxicidades de grado 3 o 4 que se observaron en la administración de la siguiente dosis programada se evaluaron de conformidad con las modificaciones de las dosis especificadas (ver sección 4.2). Todos los pacientes recibieron tratamiento de apoyo, que incluyó transfusiones de glóbulos rojos.

De los 178 pacientes que participaron, el 62 % eran hombres y el 80 % se identificaban como caucásicos. La mediana de edad fue de 72 años (intervalo: de 39 a 87 años): el 20 % (36/178) de los pacientes tenía menos de 65 años, el 47 % (84/178) tenía entre 65 y 75 años, y el 33 % (58/178), 75 años o más. Un total de 118 pacientes recibieron imetelstat durante una mediana de 7,8 meses (intervalo: de 0,03 a 32,5 meses) y 59 pacientes recibieron placebo durante una mediana de 6,5 meses (intervalo: de 0,03 a 26,7 meses). La mediana de seguimiento fue de 19,5 meses (intervalo: de 1,4 a 36,2) en el grupo de imetelstat y de 17,5 meses (intervalo: de 0,7 a 34,3) en el grupo de placebo. En la tabla 6 se muestran las principales características de la enfermedad al inicio del estudio de la población de eficacia.

Tabla 6: Características de la enfermedad al inicio del estudio de los pacientes con SMD en el estudio MDS3001 de fase 3

Características de la enfermedad	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Tiempo desde el diagnóstico original		
Años (mediana)	3,5	2,8
Puntuación del ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: asintomáticos	42 (35,6)	21 (35)
1: sintomáticos y con capacidad total de deambulación	70 (59,3)	39 (65)
2: sintomáticos y en cama menos del 50 % del día	6 (5,1)	0
Clasificación de riesgo según el IPSS, n (%)		
Bajo	80 (67,8)	39 (65)
Intermedio-1	38 (32,2)	21 (35)
Carga previa de transfusiones de glóbulos rojos^a, n (%)		
De 4 a 6 unidades	62 (52,5)	33 (55)
> 6 unidades	56 (47,5)	27 (45)
Clasificación de la OMS (2008), n (%)		
RS ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
No consta	1 (0,8)	0
Eritropoyetina sérica al inicio del estudio, n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
No consta	5 (4,2)	2 (3,3)
Uso de AEE previo, n (%)		
Sí	108 (91,5)	52 (86,7)
No	10 (8,5)	8 (13,3)

Abreviaturas: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este); AEE = agente estimulante de la eritropoyesis; IPSS = sistema internacional de puntuación pronóstica; SMD = síndromes mielodisplásicos; RS+ = positividad para sideroblastos en anillo; RS- = negatividad para sideroblastos en anillo; OMS = Organización Mundial de la Salud.

^a La carga previa de transfusiones de glóbulos rojos se define como el número máximo de unidades de glóbulos rojos transfundidas durante un periodo de 8 semanas en las 16 semanas previas a la aleatorización.

^b RS+ incluye anemia refractaria con sideroblastos en anillo, citopenia refractaria con displasia multilineal y ≥ 15 % de sideroblastos en anillo.

^c RS- incluye otros casos.

La eficacia se determinó en función de la proporción de pacientes que lograron la independencia de las transfusiones de glóbulos rojos a las 8 y las 24 semanas. La independencia de las transfusiones de glóbulos rojos se presenta como la ausencia de transfusiones de glóbulos rojos durante cualquier

periodo consecutivo de 8 semanas (56 días) o 24 semanas (168 días), respectivamente, con independencia de las interrupciones del tratamiento o del uso de una terapia anticancerosa posterior (estrategia de política de tratamiento). Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 7.

Tabla 7: Resultados de eficacia en el estudio MDS3001 de fase 3

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Tasa de independencia de las transfusiones de glóbulos rojos \geq 8 semanas en las primeras 24 semanas^a		
Independencia de las transfusiones de glóbulos rojos \geq 8 semanas, n (%)	36 (30,5) (22,4, 39,7)	6 (10,0) (3,8, 20,5)
IC del 95 % para la tasa de respuesta (%) ^b		
Diferencia porcentual (IC del 95 %) ^c	20,5 (6,8, 31,5)	
Valor de <i>p</i> ^d	0,002	
Tasa de independencia de las transfusiones de glóbulos rojos \geq 24 semanas en las primeras 48 semanas^a		
Independencia de las transfusiones de glóbulos rojos \geq 24 semanas, n (%)	30 (25,4) (17,9, 34,3)	2 (3,3) (0,4, 11,5)
IC del 95 % para la tasa de respuesta (%) ^b		
Diferencia porcentual (IC del 95 %) ^c	22,1 (10,3, 31,5)	
Valor de <i>p</i> ^d	< 0,001	

IC = intervalo de confianza.

^a Independencia de las transfusiones sin tener en cuenta la interrupción del tratamiento o el uso de una terapia anticancerosa posterior (estrategia de política de tratamiento).

^b IC del 95 % para la tasa de respuesta basado en el método del intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson.

^c IC del 95 % para la diferencia basado en el método de la puntuación de Wilson.

^d Valor de *p* basado en las pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por carga previa de transfusiones de glóbulos rojos (\leq 6 frente a $>$ 6 unidades de glóbulos rojos) y el grupo de riesgo según el IPSS (bajo frente a intermedio-1).

La mediana de duración del periodo de independencia de las transfusiones de glóbulos rojos \geq 8 semanas fue de 51,6 semanas, y la mediana de aumento de hemoglobina (Hb) durante el periodo más largo de independencia de las transfusiones de glóbulos rojos fue de 3,55 g/dl en pacientes con respuesta al tratamiento con imetelstat.

El efecto del tratamiento con imetelstat sobre el periodo de independencia de las transfusiones de glóbulos rojos \geq 8 semanas fue homogéneo en todos los subgrupos de características de la enfermedad clínicamente pertinentes, incluidos los pacientes que no presentaban sideroblastos en anillo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rytelo en el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos, incluida la leucemia mielomonocítica juvenil, en uno o más grupos de la población pediátrica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Imetelstat se administra mediante perfusión intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración.

En pacientes con SMD que recibieron una perfusión intravenosa de 7,1 mg/kg de imetelstat durante 2 horas, la concentración máxima (C_{máx}) de la media geométrica (coeficiente de variación [CV] porcentual) en plasma fue de 89,5 µg/ml (27,3 %). Las concentraciones más altas se observaron al

final de la perfusión. Según la C_{máx}, imetelstat no se acumula entre los ciclos de tratamiento administrados cada cuatro semanas en pacientes con SMD.

Distribución

La unión de imetelstat a proteínas plasmáticas humanas fue del 94 %.

Biotransformación

Es probable que imetelstat lo metabolicen nucleasas en los tejidos para generar fragmentos de menor tamaño.

Eliminación

La vida media aparente de la media geométrica (CV porcentual) de imetelstat en plasma es de, aproximadamente, 4,9 horas (43,2 %) en pacientes con SMD tras una dosis de 7,1 mg/kg.

Linealidad/No linealidad

El AUC_{0-24 h} de imetelstat en plasma aumenta de manera más que proporcional a la dosis en el intervalo de dosificación de 0,4 a 11,0 mg/kg.

Poblaciones especiales

No hay datos pertinentes disponibles para evaluar la farmacocinética de imetelstat en poblaciones especiales.

De los pacientes con SMD que recibieron imetelstat durante el estudio MDS3001, en función de las pruebas de función hepática (NCI-ODWG), 31 pacientes presentaron pruebas de función hepática ligeramente anormales (bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad y AST > límite superior de la normalidad, o bilirrubina total > de 1 a 1,5 veces el límite superior de la normalidad [grado 1] y cualquier valor de AST), 17 pacientes presentaron pruebas de función hepática moderadamente anormales (bilirrubina total > de 1,5 a 3 veces el límite superior de la normalidad [grado 2] y cualquier valor de AST) y 2 pacientes presentaron pruebas de función hepática gravemente anormales (bilirrubina total >3 veces el límite superior de la normalidad [grado 3] y cualquier valor de AST).

En función del aclaramiento de creatinina, 42 pacientes referían insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60 a < 90 ml/min), 39 pacientes referían insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a < 60 ml/min) y 1 paciente refería insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a < 30 ml/min).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

En los estudios realizados en ratones y monos de 6 y 9 meses de duración, respectivamente, se observaron aumentos de peso en el hígado y los riñones relacionados con la dosis. El análisis microscópico demostró cambios hepáticos de leves a moderados (focos con células inflamatorias, aumento de las células de Kupffer, depósito de pigmento, telangiectasia) y cambios renales (engrosamiento mesangial, glomerulonefritis/esclerosis, depósito intersticial, hemorragia en los túbulos renales, cilindros proteicos). Estos cambios se recuperaron completamente o disminuyeron en intensidad tras un período sin tratamiento de entre 8 y 14 semanas. No se observaron alteraciones significativas en los parámetros de función hepática o renal. En estos estudios, la dosis máxima administrada sin efecto adverso observado en ratones y la dosis máxima administrada no tóxica en monos se identificaron como las dosis más altas aplicadas, las cuales produjeron exposiciones de hasta 2,4 y 28,1 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis clínica recomendada.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con imetelstat.

Genotoxicidad

Imetelstat no mostró potencial genotóxico en estudios *in vitro* ni *in vivo*.

Fertilidad

La evaluación de los efectos sobre los órganos genitales realizada en estudios de toxicidad crónica con dosis repetidas indica la posibilidad de que afecte a la fertilidad femenina. Se observó atrofia del endometrio en monos que recibieron 14,1 mg/kg una vez por semana durante 9 meses con una exposición media (basada en el AUC) de, aproximadamente, 20,0 veces la exposición humana a la dosis clínica recomendada. Este efecto se pudo revertir tras un período de recuperación de 14 semanas.

No se observaron cambios histológicos ni macroscópicos en los tejidos reproductivos masculinos a ninguna dosis probada en estudios de toxicidad crónica con dosis repetidas (hasta 18,8 mg/kg en ratones y 14,1 mg/kg en monos), con exposiciones medias (basadas en el AUC) de 2,4 veces (ratones) y 28,1 veces (monos) la exposición humana a la dosis clínica recomendada.

Desarrollo embriofetal

En los estudios de toxicidad durante el desarrollo embriofetal, se administraron dosis de 4,7, 14,1 o 28,2 mg/kg de imetelstat a ratones y conejos hembra preñados durante el período de organogénesis. Imetelstat no fue teratogénico y no se ha demostrado que produzca malformaciones fetales en ratones. Se observaron aumentos en las esternebras fusionadas con dosis de 28,2 mg/kg administradas en conejos (dosis que se consideraron tóxicas para la madre debido a la disminución en el peso corporal medio durante la gestación). Se observaron efectos letales en los embriones con dosis de 28,2 mg/kg administradas en ambas especies que se manifestaron como un aumento de los fallos tras la implantación debido a un aumento en las reabsorciones precoces, con la consiguiente disminución de los fetos viables y el tamaño de la camada por animal. No se observó ningún aumento significativo en los fallos tras la implantación a exposiciones (basadas en el AUC) de hasta 1,5 veces (ratones) o 13,0 veces (conejos) la exposición humana a la dosis clínica recomendada. Se desconoce la trascendencia de estos efectos en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato sódico (para el ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Solución preparada

Solución reconstituida

Usar de inmediato para preparar la solución diluida para perfusión intravenosa.

Solución diluida

Usar en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (incluido el tiempo total desde la reconstitución hasta la finalización de la perfusión).

Usar en un plazo de 18 horas si se conserva a una temperatura ambiente de entre 20 °C y 25 °C (incluido el tiempo total desde la reconstitución hasta la finalización de la perfusión).

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 48 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, o durante 18 horas a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y, por normal general, no deben superar las 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rytelo 47 mg polvo para concentrado para solución para perfusión es un vial de 8 ml de vidrio transparente de tipo 1, con tapón de goma de clorobutilo, sello de aluminio y tapa de plástico de color verde oscuro.

Tamaño de envase: 1 vial.

Rytelo 188 mg polvo para concentrado para solución para perfusión es un vial de 10 ml de vidrio transparente de tipo 1, con tapón de goma de clorobutilo, sello de aluminio y tapa de plástico de color azul marino.

Tamaño de envase: 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

Instrucciones para la preparación, la administración y la manipulación

Rytelo se presenta como un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino o amarillento indicado únicamente para perfusión intravenosa, y debe reconstituirse y diluirse antes de su administración.

Reconstitución

- Calcule la dosis de Rytelo (total en mg) en función del peso corporal del paciente (kg): **peso corporal (X kg) × dosis (7,1 mg/kg, a menos que esté justificada la reducción de la dosis a 5,6 mg/kg o 4,4 mg/kg).**
- Determine el número de viales de Rytelo necesarios. Es posible que, para alcanzar la dosis completa, se necesite más de un vial. Cada vial de Rytelo contiene 47 mg o 188 mg.

- Saque los viales de Rytelo de la nevera. Deje que los frascos se asienten durante 10-15 minutos (no debe dejarlos más de 30 minutos) para que alcancen la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) antes de reconstituir la solución.
- Reconstituya los viales de Rytelo según la dosis y las instrucciones que se especifican a continuación:
 - *Viales de 47 mg de Rytelo polvo para concentrado para solución para perfusión*
Inyecte 1,8 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) directamente sobre el polvo liofilizado para obtener un volumen administrable de 1,5 ml. La concentración final de la solución reconstituida será de 31,4 mg/ml por vial.
 - *Viales de 188 mg de Rytelo polvo para concentrado para solución para perfusión*
Inyecte 6,3 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) directamente sobre el polvo liofilizado para obtener un volumen administrable de 6,0 ml. La concentración final de la solución reconstituida será de 31,4 mg/ml por vial.

Cada vial contiene un volumen adicional para abordar la posibilidad de que durante la preparación y la extracción de la solución reconstituida se pierda líquido, por lo que la concentración final es de 31,4 mg/ml, tal y como se especifica anteriormente.

- Remueva suavemente cada vial con movimientos circulares para evitar la formación de espuma hasta que el polvo se haya reconstituido por completo (no sobrepase los 15 minutos). No agite los viales.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración antes de proceder a la dilución. La solución reconstituida en cada vial debe tener un aspecto entre transparente y ligeramente turbio, esencialmente libre de partículas o contaminantes visibles. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas.
- Utilice la solución reconstituida de inmediato para preparar la solución diluida de Rytelo en la bolsa de perfusión (ver sección 6.3).

Dilución

- Calcule el volumen de solución reconstituida necesario para el paciente en función de su peso corporal.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis} \text{ (7,1 mg/kg, a menos que esté justificada la reducción de la dosis a 5,6 mg/kg o 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml} \text{ (concentración de la solución reconstituida)}}$$

- A una bolsa de perfusión de 500 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), añada el volumen de solución reconstituida necesario. Elimine cualquier exceso de líquido que quede en el vial y que no se necesite para alcanzar la dosis requerida.
- Invierta suavemente la bolsa de perfusión 5 veces, como mínimo, para garantizar que la solución reconstituida se haya mezclado correctamente. No agite la bolsa de perfusión antes de administrar la solución.

Conservación de la solución diluida

- Usar en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (incluido el tiempo total desde la reconstitución hasta la finalización de la perfusión); ver sección 6.3.
- Usar en un plazo de 18 horas si se conserva a una temperatura ambiente de entre 20 °C y 25 °C (incluido el tiempo total desde la reconstitución hasta la finalización de la perfusión); ver sección 6.3.

Eliminación

- Ninguna condición especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 07 de marzo de 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rytelo 47 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
imotelstat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene imotelstat sódico equivalente a 47 mg de imotelstat. Tras su reconstitución, 1 ml de solución contiene 31,4 mg de imotelstat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: carbonato sódico o ácido clorhídrico (para el ajuste del pH).
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa una vez reconstituida y diluida.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1894/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Rytelo 47 mg polvo para concentrado

imotelstat

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa una vez reconstituida y diluida

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

47 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rytelo 188 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
imotelstat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene imotelstat sódico equivalente a 188 mg de imotelstat. Tras su reconstitución, 1 ml de solución contiene 31,4 mg de imotelstat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: carbonato sódico o ácido clorhídrico (para el ajuste del pH).
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa una vez reconstituida y diluida.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1894/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Rytelo 188 mg polvo para concentrado

imetelstat

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa una vez reconstituida y diluida

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

188 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Rytelo 47 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Rytelo 188 mg polvo para concentrado para solución para perfusión imotelstat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rytelo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Rytelo
3. Cómo se le administrará Rytelo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rytelo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rytelo y para qué se utiliza

Rytelo es un medicamento que contiene imetelstat como principio activo. Imetelstat forma parte de los medicamentos denominados “inhibidores de la telomerasa”.

Rytelo está indicado para su uso en adultos con anemia (niveles bajos de glóbulos rojos) causada por síndromes mielodisplásicos (SMD), un tipo de cáncer. Rytelo está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes que necesiten transfusiones de glóbulos rojos y que no responden correctamente o no pueden recibir tratamiento con eritropoyetina (una hormona que estimula la síntesis de glóbulos rojos).

En los SMD, la médula ósea no produce suficientes glóbulos sanguíneos sanos y presentan células anómalas en sangre o en la médula ósea que no se desarrollan correctamente. Esto puede provocar anemia y causar cansancio o falta de energía.

Rytelo actúa bloqueando una enzima (proteína) llamada telomerasa, que ayuda a las células cancerosas a reproducirse y dividirse. Este mecanismo de acción detiene la proliferación de las células cancerosas anómalas en la médula ósea y permite que esta produzca glóbulos sanguíneos normales, con el consiguiente aporte de energía.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Rytelo

No tome Rytelo

- si es alérgico al imetelstat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero **antes de que le administren Rytelo**:

- Si es usted una mujer que puede quedarse embarazada (ver “Embarazo y lactancia” y “Fertilidad” en la sección 2).
- Si ha tenido recientemente alguna de estas reacciones: cardenales con mucha facilidad, sangrados excesivos, sangrados nasales, sangrado en la orina o las heces, o cualquier otro signo de sangrado.
- Si tiene signos de infección, como fiebre, escalofríos, sensación de indisposición o cualquier otro signo de infección.

Las condiciones de sangrado, cardenales o infección pueden empeorar si empiezan a disminuir determinados tipos de glóbulos sanguíneos tras recibir Rytelo (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

Para controlar el recuento de glóbulos sanguíneos y vigilarle para detectar efectos adversos específicos, su médico o enfermero:

- Realizará análisis de sangre antes de administrarle cada dosis.
- Realizará análisis de sangre adicionales todas las semanas después de administrarle las dos primeras dosis.
- Puede administrarle medicamentos para combatir infecciones o aumentar la síntesis de glóbulos sanguíneos si sus recuentos son bajos.

Durante la administración de Rytelo o justo después de habérselo administrado, se pueden producir efectos adversos específicos denominados **“reacciones relacionadas con la perfusión”**. Estas reacciones pueden ser de intensidad leve a grave. Para prevenir estas reacciones, se le administrarán medicamentos al menos 30 minutos antes de recibir Rytelo, y se le vigilará cuidadosamente durante al menos una hora después de la perfusión.

Informe a su médico o enfermero de inmediato si presenta signos de una reacción relacionada con la perfusión, que pueden incluir presión arterial baja o muy alta, falta de aliento repentina, falta de energía, malestar general, cefalea, sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, sudoración copiosa, picor o enrojecimiento de la piel, hinchazón, fiebre o dolor en algunas partes del cuerpo (como en el pecho, el abdomen, las articulaciones, la espalda o los huesos). Ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”.

Niños y adolescentes

Rytelo no debe administrarse a niños ni adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que se desconoce si el medicamento es seguro para este grupo de edad.

Otros medicamentos y Rytelo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Rytelo.

- **Embarazo**

Se desaconseja el uso de imetelstat durante el embarazo ni en mujeres que puedan quedarse embarazadas y no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se recomienda que las mujeres que puedan quedarse embarazadas utilicen métodos anticonceptivos efectivos (control de la natalidad) durante el tratamiento con Rytelo y, al

menos, 1 semana después de recibir la última dosis. Consulte a su médico o enfermero el método anticonceptivo más adecuado para evitar quedarse embarazada. **Informe a su médico de inmediato** si se queda embarazada o cree que lo está durante el tratamiento con Rytelo. Su médico o enfermero le realizará una prueba de embarazo para comprobar su estado antes de iniciar el tratamiento.

- **Lactancia**

Se desconoce si imetelstat se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. **No debe dar el pecho** durante el tratamiento con Rytelo, ni durante 1 semana después de recibir la última dosis.

Fertilidad

Rytelo puede reducir la fertilidad en mujeres, lo que implica que podría tener dificultades para quedarse embarazada durante el tratamiento o incluso una vez finalizado.

Conducción y uso de máquinas

Rytelo puede afectar ligeramente a su capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar herramientas y máquinas. No conduzca, monte en bicicleta ni utilice herramientas o máquinas si se siente cansado, débil o tiene cualquier síntoma que pueda afectar a su capacidad para realizar estas actividades hasta que los síntomas desaparezcan (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Rytelo contiene sodio

Este medicamento contiene 35 mg de sodio (componente principal de la sal para cocinar) en cada dosis (la dosis de un paciente de 80 kg). Esto equivale, aproximadamente, al 1,8 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se le administrará Rytelo

Un médico o enfermero con experiencia en el tratamiento de hemopatías serán quienes le administren Rytelo.

Cómo se administra Rytelo

- Rytelo se administra mediante perfusión venosa (goteo).
- Por lo general, la administración de Rytelo tiene una duración de 2 horas.
- Este medicamento se administra cada 4 semanas.

Cuánto Rytelo se le administrará

La dosis recomendada es de 7,1 mg de Rytelo por cada kilogramo de peso corporal. Su médico decidirá si la dosis es adecuada para usted. En función de cómo reaccione al medicamento, su médico podrá:

- Interrumpir y reiniciar la perfusión con una velocidad inferior.
- Retrasar la perfusión y programarla para otro día.
- Reducir la dosis.
- Detener el tratamiento con Rytelo.

Su médico decidirá la duración del tratamiento con Rytelo.

Medicamentos administrados antes del tratamiento con Rytelo

30 minutos antes de que se le administre cada dosis de Rytelo, como mínimo, su médico o enfermero le administrarán medicamentos para reducir los efectos adversos causados por la perfusión (reacciones

relacionadas con la perfusión). Ver la sección 2 “Advertencias y precauciones” y la sección 4 “Posibles efectos adversos” para obtener más información.

Si se le olvida una dosis

Si se le olvida una dosis de Rytelo o retrasa una cita, es muy importante que programe una nueva cita lo antes posible para continuar el calendario de dosificación según lo prescrito (cada 4 semanas).

Si se le administra más Rytelo del que debe

Dado que la perfusión se la administrarán profesionales sanitarios formados en un centro sanitario, es poco probable que sufra una sobredosis. Si esto llegara a suceder, su médico o enfermero le vigilarán para detectar posibles efectos adversos.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos graves

Informe a su médico o enfermero de inmediato si observa alguno de los siguientes signos de efectos adversos graves, **porque podría requerir tratamiento médico de urgencia.**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Niveles bajos de plaquetas en sangre (trombocitopenia)
 - Puede incluir los siguientes síntomas: cardenales con mucha facilidad o sangrados excesivos, hematomas, sangrado prolongado de cortes, sangrado de nariz, sangre en el intestino, orina o heces, o heces negras.
- Niveles bajos de neutrófilos en sangre (neutropenia)
 - Puede incluir los siguientes síntomas: fiebre, tos, garganta irritada, escalofríos, sensación de indisposición o cualquier otro signo de infección.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Reacciones relacionadas con la perfusión (algunos acontecimientos pueden aparecer durante la perfusión o una vez finalizada)
 - Pueden ser graves o no, e incluir uno o más de los siguientes síntomas: presión arterial baja o muy alta, falta de aliento repentina, falta de energía, malestar general, cefalea (dolor de cabeza), sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, sudoración copiosa, piel enrojecida o picor, hinchazón, fiebre, o dolor en algunas partes del cuerpo (como en el pecho, el abdomen, las articulaciones, la espalda o los huesos).
- Infección en el torrente circulatorio (sepsis)

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero si refiere alguno de los siguientes efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Disminución de los niveles de leucocitos (leucopenia), demostrado en los análisis de sangre.
- Debilidad o sensación general de falta de energía o fuerza (astenia).
- Cansancio (fatiga).
- Cefalea (dolor de cabeza).
- Infección del tracto urinario.
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas, demostrado en los análisis de sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Dolor articular.
- Picor o sensación de picor en la piel.
- Desfallecimiento.
- Latido irregular o anormalmente rápido (fibrilación auricular o aleteo auricular).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rytelo

Los profesionales sanitarios serán quienes conserven Rytelo en el hospital o en la clínica. Detalles de conservación:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de EXP.
- Vial sin abrir: conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rytelo

- El principio activo es imetelstat. Cada vial contiene imetelstat sódico equivalente a 47 mg o 188 mg de imetelstat. Tras su reconstitución, cada mililitro de solución contiene 31,4 mg/ml de imetelstat.
- Los demás excipientes son carbonato de sodio o ácido clorhídrico (para el ajuste del pH). Ver sección 2 “Rytelo contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Rytelo es un polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado) de color blanco a blanquecino o amarillento. Rytelo se suministra en un vial de dosis única que contiene 47 mg o 188 mg de imetelstat.

Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece impresa en la etiqueta del vial y en la caja después de EXP.

Instrucciones para la preparación, la administración y la manipulación

El número de viales utilizados para administrar una única dosis dependerá del peso del paciente.

Rytelo se presenta como un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino o amarillento indicado únicamente para perfusión intravenosa, y debe reconstituirse y diluirse antes de su administración.

Premedicación y monitorización de las reacciones relacionadas con la perfusión

Debe administrarse premedicación antes de administrar cualquier dosis de Rytelo para prevenir o reducir las posibles reacciones relacionadas con la perfusión. Los pacientes deben recibir una premedicación con difenhidramina (25 a 50 mg) e hidrocortisona (100 a 200 mg), o equivalente, al menos 30 minutos antes de recibir la dosis de Rytelo.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar reacciones adversas durante al menos una hora después de finalizar la perfusión. Para conocer el tratamiento de los síntomas, consulte las secciones 4.2 y 4.4 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Reconstitución

- Calcule la dosis de Rytelo (total en mg) en función del peso corporal del paciente (kg):
Peso corporal (X kg) × dosis (7,1 mg/kg, a menos que esté justificada la reducción de la dosis a 5,6 mg/kg o 4,4 mg/kg).
- Determine el número de viales de Rytelo necesarios. Es posible que, para alcanzar la dosis completa, se necesite más de un vial. Cada vial de Rytelo contiene 47 mg o 188 mg.
- Saque los viales de Rytelo de la nevera. Deje que los frascos se asienten durante 10-15 minutos (no debe dejarlos más de 30 minutos) para que alcancen la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) antes de reconstituir la solución.
- Reconstituya los viales de Rytelo según la dosis y las instrucciones que se especifican a continuación:
 - *Viales de 47 mg de Rytelo polvo para concentrado para solución para perfusión*
Inyecte 1,8 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) directamente sobre el polvo liofilizado para obtener un volumen administrable de 1,5 ml. La concentración final de la solución reconstituida será de 31,4 mg/ml por vial.
 - *Viales de 188 mg de Rytelo polvo para concentrado para solución para perfusión*
Inyecte 6,3 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) directamente sobre el polvo liofilizado para obtener un volumen administrable de 6,0 ml. La concentración final de la solución reconstituida será de 31,4 mg/ml por vial.

Cada vial contiene un volumen adicional para abordar la posibilidad de que durante la preparación y la extracción de la solución reconstituida se pierda líquido, por lo que la concentración final es de 31,4 mg/ml, tal y como se especifica anteriormente.

- Remueva suavemente cada vial con movimientos circulares para evitar la formación de espuma hasta que el polvo se haya reconstituido por completo (no sobrepase los 15 minutos). No agite los viales.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración antes de proceder a la dilución. La solución reconstituida en cada vial debe tener un aspecto entre transparente y ligeramente turbio, esencialmente libre de partículas o contaminantes visibles. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas.
- Utilice la solución reconstituida de inmediato para preparar la solución diluida de Rytelo en la bolsa de perfusión.

Dilución

- Calcule el volumen de solución reconstituida necesario para el paciente en función de su peso corporal.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (7,1 mg/kg, a menos que esté justificada la reducción de la dosis a 5,6 mg/kg o 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (concentración de la solución reconstituida)}}$$

- A una bolsa de perfusión de 500 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), añada el volumen de solución reconstituida necesario. Elimine cualquier exceso de líquido que quede en el vial y que no se necesite para alcanzar la dosis requerida.
- Invierta suavemente la bolsa de perfusión 5 veces, como mínimo, para garantizar que la solución reconstituida se haya mezclado correctamente. No agite la bolsa de perfusión antes de administrar la solución.

Conservación de la solución diluida

- Usar en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (incluido el tiempo total desde la reconstitución hasta la finalización de la perfusión).
- Usar en un plazo de 18 horas si se conserva a una temperatura ambiente de entre 20 °C y 25 °C (incluido el tiempo total desde la reconstitución hasta la finalización de la perfusión).
- Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 48 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, o durante 18 horas a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y, por normal general, no deben superar las 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Método de administración

- Administre la solución diluida como perfusión intravenosa durante 2 horas (es decir, 250 ml/h). No se debe administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.
- Para conocer las velocidades de perfusión reducidas que pueden ser necesarias debido a reacciones relacionadas con la perfusión, consulte la tabla 3 en la sección 4.2 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Modificaciones de la velocidad de administración en caso de reacciones relacionadas con la perfusión

Reacción adversa	Grado de gravedad ^a	Incidencia	Modificación del tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión (consulte las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto)	Grado 2 o 3	Primera y segunda	<ul style="list-style-type: none"> Interrupción de la perfusión hasta la resolución de las reacciones adversas o hasta que la intensidad de estas disminuya al grado 1^a Reinicio de la perfusión al 50 % de la velocidad de perfusión que se empleó durante la administración previa a la aparición de las reacciones adversas (es decir, 125 ml/h)

Grado 1: leve; grado 2: moderada; grado 3: grave

Eliminación

- Ninguna condición especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.