

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rytelo 47 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Rytelo 188 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rytelo 47 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient de l'imételstat sodique équivalent à 47 mg d'imételstat.
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 31,4 mg d'imételstat.

Rytelo 188 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient de l'imételstat sodique équivalent à 188 mg d'imételstat.
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 31,4 mg d'imételstat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé ou jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Rytelo est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui présentent une anémie dépendante de la transfusion en raison de syndromes myélodysplasiques (SMD) à risque très faible, faible ou intermédiaire sans anomalie chromosomique isolée del(5q) (non del 5q) et qui ont obtenu une réponse insatisfaisante ou qui sont inéligibles pour un traitement à base d'érythropoïétine (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Rytelo doit être administré et surveillé sous la supervision de médecins et de professionnels de la santé expérimentés dans les maladies hématologiques et leur traitement.

Il est recommandé d'effectuer une numération formule sanguine et un bilan hépatique avant l'administration de chaque dose. En outre, il est recommandé d'effectuer des numérations globulaires hebdomadaires après les deux premières doses (voir rubrique 4.4).

Un test de grossesse doit être réalisé avant l'administration de la première dose de Rytelo chez les femmes en capacité de procréer (voir rubrique 4.6).

Posologie

La dose recommandée de Rytelo est de 7,1 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines. Le traitement par Rytelo doit être arrêté si les patients ne présentent pas une réduction de la charge transfusionnelle en globules rouges (GR) après 24 semaines de traitement (6 doses) ou si une toxicité inacceptable apparaît à tout moment.

Prémédication pour les réactions à la perfusion potentielles

Les patients doivent recevoir une prémédication par diphenhydramine (25 à 50 mg) et hydrocortisone (100 à 200 mg), ou équivalent, au moins 30 minutes avant l'administration de Rytelo. La prémédication doit être administrée avant toute dose de Rytelo, pour prévenir ou réduire le potentiel de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Modifications de dose

Les réductions de dose recommandées pour tous les effets indésirables de grade 3 et de grade 4 sont indiquées dans le Tableau 1.

La prise en charge des effets indésirables de grade 3 et de grade 4 peut nécessiter un report de dose, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement, comme indiqué dans le Tableau 2, le Tableau 3 et le Tableau 4. Le traitement par Rytelo doit être arrêté définitivement si le patient ne supporte pas le niveau de dose le plus bas de 4,4 mg/kg.

Tableau 1 : Réduction de dose recommandée pour tous les effets indésirables de grade 3 et de grade 4

Réduction de dose	Dose actuelle	Dose réduite
Première réduction de dose	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Deuxième réduction de dose	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Effets indésirables hématologiques de grade 3 et de grade 4

Reportez l'administration de Rytelo si la numération absolue des neutrophiles est inférieure à $1,0 \times 10^9/l$ ou si le taux de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/l$. Modifiez la dose comme indiqué dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Modifications de dose pour les effets indésirables hématologiques de grade 3 et de grade 4

Effet indésirable	Grade de sévérité ^{a, b}	Apparition	Modification du traitement
Thrombopénie (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 3	Première	<ul style="list-style-type: none"> Reportez le traitement jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit $\geq 50 \times 10^9/l$ Reprenez au même niveau de dose
		Deuxième et troisième	<ul style="list-style-type: none"> Reportez le traitement jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit $\geq 50 \times 10^9/l$ Reprenez à un niveau de dose inférieur
	Grade 4	Première et deuxième	<ul style="list-style-type: none"> Reportez le traitement jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit $\geq 50 \times 10^9/l$ Reprenez à un niveau de dose inférieur
Neutropénie (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 3	Première	<ul style="list-style-type: none"> Reportez le traitement jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Reprenez au même niveau de dose
		Deuxième et troisième	<ul style="list-style-type: none"> Reportez le traitement jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Reprenez à un niveau de dose inférieur
	Grade 4	Première et deuxième	<ul style="list-style-type: none"> Reportez le traitement jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Reprenez à un niveau de dose inférieur

^a Sévérité basée sur les critères de terminologie communs pour les événements indésirables *Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)* du National Cancer Institute (NCI), version 4.03.

^b Grade 3 : sévère ; Grade 4 : potentiellement mortel

Effets indésirables non hématologiques

Les modifications de dose pour les réactions liées à la perfusion sont décrites dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Modifications de dose pour les réactions liées à la perfusion

Effet indésirable	Grade de sévérité ^{a, b}	Apparition	Modification du traitement
Réactions liées à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 2 ou 3	Première et deuxième	<ul style="list-style-type: none"> Interrompez la perfusion jusqu'à résolution ou diminution de l'intensité des effets indésirables à un grade 1^b Reprenez la perfusion à 50 % du débit de perfusion précédent les effets indésirables (c.-à-d. 125 mL/h)
		Troisième	<ul style="list-style-type: none"> Pour les effets de grade 2, arrêtez la perfusion. Elle pourra être reprise à l'administration de la dose suivante Pour les effets de grade 3, arrêtez le traitement
	Grade 4	Première	<ul style="list-style-type: none"> Arrêtez la perfusion Administrez les soins d'accompagnement nécessaires et arrêtez le traitement

^aSévérité basée sur les CTCAE du NCI, version 4.03.^bGrade 1 : léger ; Grade 2 : modéré ; Grade 3 : sévère ; Grade 4 : potentiellement mortel

Les modifications de dose pour d'autres effets indésirables médicamenteux, y compris des élévations des tests de la fonction hépatique, sont indiquées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Modifications de dose pour les effets indésirables non-hématologiques

Effet indésirable	Grade de sévérité ^{a, b}	Apparition	Modification du traitement
Autres effets indésirables médicamenteux, y compris élévations des tests de la fonction hépatique (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou 4	Première et deuxième	<ul style="list-style-type: none"> Reportez le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables reviennent au grade 1^b ou au grade de référence Reprenez à un niveau de dose inférieur

^aSévérité basée sur les CTCAE du NCI, version 4.03.^bGrade 1 : léger ; Grade 3 : sévère ; Grade 4 : potentiellement mortel

Doses manquées

Si une dose prévue est manquée, le patient doit recevoir Rytelo dès que possible et l'administration doit se poursuivre selon la prescription avec un intervalle de 4 semaines entre les doses.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCr] 30 à < 90 mL/min). Les données concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur la posologie (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant des anomalies des tests de la fonction hépatique légères à modérées (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] > LSN ou bilirubine totale > 1× à 1,5× LSN [Grade 1] et toute valeur d'ASAT) ou (bilirubine totale > 1,5× à 3× LSN [Grade 2] et toute valeur d'ASAT). Les données concernant les patients présentant des anomalies sévères aux tests de la fonction hépatique (bilirubine totale > 3× LSN [Grade 3] et toute valeur d'ASAT) pour émettre une recommandation sur la posologie (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rytelo chez les enfants et les adolescents âgés de 28 jours à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Rytelo chez les enfants âgés de moins de 28 jours.

Mode d'administration

Rytelo est administré par voie intraveineuse.

Rytelo est destiné à un usage unique.

Rytelo doit être reconstitué et dilué à l'aide d'une technique aseptique sous la supervision d'un professionnel de la santé avant d'être administré par perfusion intraveineuse.

La perfusion intraveineuse doit être administrée sur 2 heures (c.-à-d. 250 mL/h). Pour connaître les débits de perfusion plus bas susceptibles d'être nécessaires en raison de réactions liées à la perfusion, voir le Tableau 3 à la rubrique 4.2. Ne pas administrer sous forme d'injection ou de bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie ont été rapportés pendant le traitement par Rytelo, notamment l'apparition ou l'aggravation de thrombopénie de grade 3 ou de grade 4 (voir rubrique 4.8). Les numérasions globulaires complètes doivent être surveillées avant chaque dose de Rytelo, une fois par semaine après l'administration des deux premières doses, et en présence d'une thrombopénie de grade 3 ou de grade 4 ou lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Les patients présentant une thrombopénie de grade 3 ou de grade 4 doivent être surveillés en vue de détecter d'éventuels saignements à titre de précaution. La nécessité de transfusions de plaquettes doit être évaluée lorsque cela est approprié sur le plan clinique. Les patients doivent être avisés de signaler immédiatement tout signe ou symptôme

d'ecchymose ou de saignement. La dose suivante doit être reportée et reprise à la même dose ou à une dose réduite, tel que recommandé (voir rubrique 4.2).

Neutropénie

Des cas de neutropénie ont été rapportés pendant le traitement par Rytelo, notamment l'apparition ou l'aggravation de neutropénie de grade 3 ou de grade 4 (voir rubrique 4.8) ; une neutropénie fébrile peut se produire. Les numérations globulaires complètes doivent être surveillées avant chaque dose de Rytelo, une fois par semaine après l'administration des deux premières doses et en présence d'une neutropénie de grade 3 ou de grade 4. Les patients présentant une neutropénie de grade 3 ou de grade 4 doivent être surveillés en vue de détecter d'éventuelles infections, y compris le sepsis, à titre de précaution. Des facteurs de stimulation des colonies granulocytaires et des traitements anti-infectieux doivent être administrés si cela est indiqué sur le plan clinique. Les patients doivent être avisés de signaler immédiatement tout signe ou symptôme de neutropénie, tel qu'une fièvre ou une infection. La dose suivante doit être reportée et reprise à la même dose ou à une dose réduite, tel que recommandé (voir rubrique 4.2).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées pendant le traitement par Rytelo et elles étaient généralement d'intensité légère ou modérée (voir rubrique 4.8). Les symptômes les plus fréquents étaient les céphalées et les dorsalgies. Les autres effets indésirables notoires étaient l'hypotension de grade 3, l'hypertension, la crise hypertensive et les douleurs thoraciques non cardiaques. Les patients présentaient généralement une réaction liée à la perfusion pendant ou peu de temps après la fin de la perfusion.

Les patients doivent recevoir une prémédication au moins 30 minutes avant l'administration de Rytelo pour réduire le risque de développer des réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être surveillés en vue de détecter d'éventuels effets indésirables pendant au moins une heure après la fin de la perfusion.

Les symptômes de réactions liées à la perfusion doivent être pris en charge avec des soins de support et l'interruption de la perfusion, la réduction du débit de perfusion ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés en fonction de la sévérité et de la fréquence de l'événement, selon les recommandations (voir rubrique 4.2).

Toxicité embryofœtale

D'après les résultats observés chez les animaux, Rytelo peut provoquer une atteinte embryofœtale lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'administration de l'imételstat à des souris et des lapines gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné une mortalité embryofœtale à des expositions maternelles (ASC) $\geq 3,4$ fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée (voir rubrique 5.3).

Les femmes enceintes doivent être averties du risque potentiel pour un fœtus. Les femmes en capacité de procréer doivent être avisées d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Rytelo et pendant au moins une semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient 35 mg de sodium par dose (la dose d'un patient pesant 80 kg), ce qui équivaut à environ 1,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2 g de sodium par adulte.

Une quantité supplémentaire de sodium sera introduite à travers une solution contenant du sodium utilisée pour la préparation à administrer (voir rubrique 6.6). Cela doit être envisagé en fonction de la quantité totale de sodium, de toutes sources confondues, qui sera administrée au patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme (voir rubrique 5.2).

In vitro, l'imételstat est un inhibiteur de BCRP, OAT1, OATP1B1 et OATP1B3 à des concentrations similaires à celles obtenues le jour de l'administration de l'imételstat. Le risque d'interaction, donnant lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques du substrat co-administré, baisse avec la diminution rapide des concentrations plasmatiques d'imételstat et n'est probablement pas pertinent les jours suivant l'intervalle de dose.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en capacité de procréer/Contraception chez les femmes

Le statut de grossesse des femmes en capacité de procréer doit être vérifié avant l'instauration du traitement par Rytelo (voir rubrique 4.2).

Les femmes en capacité de procréer doivent être avisées d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Rytelo et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'imételstat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'imételstat pouvait provoquer une perte de l'embryon ou du fœtus (voir rubrique 5.3). L'imételstat n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'imételstat est excrété dans le lait maternel.

Il n'existe pas de données sur la présence d'imételstat dans le lait maternel, ses effets sur l'enfant allaité ou ses effets sur la production de lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Compte tenu du potentiel d'effets indésirables chez les enfants allaités, les femmes doivent être avisées de ne pas allaiter pendant le traitement par Rytelo et pendant une semaine après la dernière dose.

Fertilité

D'après les expérimentations animales, l'imételstat peut altérer la fertilité chez les femmes en capacité de procréer (voir rubrique 5.3). Aucune donnée humaine n'est disponible concernant l'effet de l'imételstat sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rytelo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'aptitude à réagir lors de l'exécution de ces tâches peut être réduite en raison des effets potentiels d'asthénie et de réactions liées à la perfusion, notamment le malaise, les douleurs thoraciques et la crise hypertensive après l'administration du traitement (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être invités à faire preuve de précaution jusqu'à ce que les symptômes nuisant à leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines se soient dissipés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents avec Rytelo étaient la thrombopénie (94 %), la leucopénie (93 %), la neutropénie (92 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT ; 48 %), l'augmentation de lalanine aminotransférase (ALAT ; 42 %), l'augmentation de la phosphatase alcaline (PAL ; 41 %), l'asthénie (26 %) et la céphalée (16 %).

Les effets indésirables sévères les plus fréquemment rapportés (grade ≥ 3) étaient la neutropénie (69 %) et la thrombopénie (63 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient le sepsis (1,7 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %), la fibrillation auriculaire (1,1 %), l'hémorragie de varices œsophagiennes (1,1 %), la syncope (1,1 %) et la thrombopénie (1,1 %).

La fréquence des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables était de 13 %. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'interruption du traitement étaient la thrombopénie (6,3 %) et la neutropénie (6,3 %).

La fréquence des réductions de dose ou des reports de dose en raison d'effets indésirables est de 65 %. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant une modification ou une interruption de la dose étaient la neutropénie (51 %) et la thrombopénie (45 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les données compilées provenant d'essais cliniques menés chez 175 patients qui présentaient un SMD à risque faible à intermédiaire 1, une anémie dépendante des transfusions et dont la maladie était en rechute, réfractaire, ou inéligible pour un traitement par ASE et traitée par imételstat à la dose recommandée. Les patients ont été traités par Rytelo pendant une médiane de 7,8 mois.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans chaque classe de systèmes d'organes, à commencer par les effets indésirables fréquents. Les fréquences étaient définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 5 : Effets indésirables chez les patients présentant un SMD à risque faible à intermédiaire 1 traités par Rytelo dans l'étude MDS3001 de phase 2 et 3

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence (tous grades)	Tous grades (N = 175)	Grades ≥ 3 (N = 175)
Infections et infestations	Infection des voies urinaires ^a	Très fréquent	12 %	2,3 %
	Sepsis ^b	Fréquent	4,0 %	4,0 %
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie ^c	Très fréquent	94 %	63 %
	Neutropénie ^c	Très fréquent	92 %	69 %
	Leucopénie ^c	Très fréquent	93 %	56 %
Affections du système immunitaire	Réactions liées à la perfusion ^d	Fréquent	8,6 %	3,4 %
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	16 %	1,7 %
	Syncope ^e	Fréquent	4,6 %	1,7 %
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire ^f	Fréquent	3,4 %	1,1 %
Affections vasculaires	Hématome	Fréquent	5,7 %	0,6 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Fréquent	5,1 %	0
Affections gastro-intestinales	Saignement gastro-intestinal ^g	Fréquent	6,3 %	1,7 %
Affections hépatobiliaires	Aspartate aminotransférase augmentée ^c	Très fréquent	48 %	2,3 %
	Alanine aminotransférase augmentée ^c	Très fréquent	42 %	4,0 %
	Phosphatase alcaline augmentée ^c	Très fréquent	41 %	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent	5,1 %	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent	6,9 %	0
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie	Fréquent	4,6 %	1,1 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie ^h	Très fréquent	26 %	0,6 %

^a Les infections des voies urinaires comprennent l'infection des voies urinaires, l'infection urinaire à Escherichia et la cystite.

^b Le sepsis comprend le sepsis, le sepsis à entérocoque, le sepsis à Escherichia, le sepsis neutropénique et le sepsis urinaire.

^c La thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes), la neutropénie (diminution du nombre de neutrophiles), la leucopénie (diminution du nombre de globules blancs), lélévation des ASAT, lélévation des PAL et lélévation des ALAT sont basées sur les valeurs de laboratoire.

^d Les réactions liées à la perfusion comprennent douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, arthralgie, asthénie, dorsalgie, douleurs osseuses, douleurs thoraciques, diarrhée, gêne, dyspnée, érythème, bouffées congestives, céphalées, hyperhidrose, hypertension, crise aiguë d'hypertension, hypotension, maladie, malaise, nausée, douleurs thoraciques non cardiaques, œdème périphérique, érythème palmaire, prurit, fièvre, douleurs rachidiennes, urticaire et vomissements. Seuls les événements considérés comme associés aux réactions liées à la perfusion sont inclus.

^c La syncope comprend la perte de connaissance, la présyncope et la syncope.

^f La fibrillation auriculaire comprend la fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire.

^g Le saignement gastro-intestinal comprend l'hémorragie anale, l'hémorragie gastrique, l'hémorragie gastro-intestinale, l'émission de selles sanglantes, l'hémorragie hémorroïdale, l'hémorragie intestinale, l'hémorragie rectale et l'hémorragie de varices gastro-œsophagiennes.

^h L'asthénie comprend l'asthénie et la fatigue.

Description des effets indésirables sélectionnés

Thrombopénie

Une thrombopénie est apparue chez 94,3 % des patients recevant de l'imételstat. L'incidence de la thrombopénie de grade 3 ou de grade 4 était de 62,9 %. Le temps médian jusqu'à la première apparition d'événements de grade ≥ 3 était de 5 (plage : 1,7-89,7) semaines. La durée médiane de la thrombopénie pour les événements de grade ≥ 3 était de 1,4 (plage : 0,1-15,0) semaines (voir les rubriques 4.2 et 4.4). La thrombopénie (événements indésirables liés au traitement de tous grades) a entraîné une réduction de dose ou un report du cycle respectivement chez 24,6 % et 44,6 % des patients. Le traitement a été arrêté définitivement chez 6,3 % des patients.

Neutropénie

Une neutropénie est apparue chez 92,0 % des patients recevant de l'imételstat. L'incidence de la neutropénie de grade 3 ou de grade 4 était de 69,1 %. Le temps médian jusqu'à la première apparition d'événements de grade ≥ 3 était de 4,3 (plage : 1,0-118,6) semaines. La durée médiane de la neutropénie pour les événements de grade ≥ 3 était de 2,0 (plage : 0,0-16,7) semaines (voir les rubriques 4.2 et 4.4). La neutropénie (événements indésirables liés au traitement de tous grades) a entraîné une réduction de dose ou un report du cycle respectivement chez 36,6 % et 50,3 % des patients. Le traitement a été arrêté définitivement chez 6,3 % des patients.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion sont apparues chez 8,6 % des patients recevant de l'imételstat. L'incidence des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou de grade 4 était de 3,4 %. Les réactions liées à la perfusion étaient généralement d'intensité légère ou modérée. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes étaient les céphalées (3,4 %) et la dorsalgie (2,3 %). Les autres réactions liées à la perfusion notoires étaient des événements de grade 3 d'hypotension (0,6 %), d'hypertension (0,6 %), de crise aiguë d'hypertension (0,6 %) et de douleurs thoraciques non cardiaques (0,6 %). Les réactions liées à la perfusion apparaissaient généralement pendant ou peu après la fin de la perfusion (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les réactions liées à la perfusion ont entraîné une réduction de dose ou un report du cycle chez 0,6 % des patients, ou une interruption temporaire ou l'arrêt de la perfusion chez 5,7 % des patients. Le traitement a été arrêté définitivement chez 0,6 % des patients.

Affections hépatobiliaires

Des augmentations des ASAT, des ALAT et des PAL sont apparues respectivement chez 48,0 %, 41,7 % et 41,1 % des patients recevant de l'imételstat. L'incidence des événements de grade 3 ou de grade 4 était respectivement de 2,3 %, 4,0 % et 0 %. Le temps médian jusqu'à la première apparition d'événements de grade ≥ 3 était de 30,4 (plage : 25,9-63,1) semaines pour l'augmentation des ASAT et de 32,0 (plage : 1,0-84,1) semaines pour l'augmentation des ALAT. La durée médiane des événements de grade ≥ 3 était de 1,2 (plage : 0,4-2,4) semaines pour l'augmentation des ASAT et de 1,5 (plage : 0,7-4,0) semaines pour l'augmentation des ALAT. Les événements (événements indésirables liés au traitement de tous grades) ont entraîné un report du cycle chez 1,7 % des patients pour l'augmentation des ASAT et chez 0,6 % des patients pour l'augmentation des ALAT. Aucun événement n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V.](#)

4.9 Surdosage

En cas de surdosage ou d'administration incorrecte (comme une injection intraveineuse ou un bolus), les patients doivent être surveillés en vue de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié ainsi que des soins de support standard doivent être prodigués.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX80

Mécanisme d'action

L'imételstat est un inhibiteur oligonucléotidique de la télomérase qui se lie à la région matrice du composant ARN de la télomérase humaine (hTR), empêchant ainsi la liaison des télomères.

L'activité de la télomérase et l'expression de l'ARN de la transcriptase inverse de la télomérase humaine (hTERT) sont connues pour être significativement augmentées dans les SMD ainsi que les cellules souches et progénitrices malignes. Le traitement par imételstat entraîne un raccourcissement des télomères, une inhibition de la prolifération des cellules souches et progénitrices malignes et une induction de l'apoptose cellulaire, entraînant une réduction des clones malins.

Effets pharmacodynamiques

Immunogénicité

Lors du traitement par imételstat à la dose recommandée, des anticorps anti-médicaments (AAM) ont été détectés chez 17 % des participants. Aucune preuve de l'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi n'a été observée ; toutefois, les données restent encore limitées.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'imételstat a été évaluée dans l'essai multicentrique de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo IMerge (MDS3001) chez 178 patients adultes inscrits avec un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque faible ou intermédiaire-1 selon le score IPSS (International Prognostic Scoring System) qui étaient dépendants des transfusions (nécessitant ≥ 4 unités de globules rouges (GR) sur une période de 8 semaines au cours des 16 semaines précédant la randomisation). Le diagnostic de SMD pour inclusion était basé sur la classification de l'OMS de 2008. Les patients éligibles devaient être en échec de réponse, avoir perdu la réponse ou être inéligibles aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) et devaient présenter une numération absolue des neutrophiles de $1,5 \times 10^9/l$ ou plus et un taux de plaquettes de $75 \times 10^9/l$ ou plus. Les patients étaient inéligibles s'ils présentaient une anomalie chromosomique del5q ou s'ils avaient reçu un traitement antérieur par lénilidomide ou par agents hypométhylants.

Les participants ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir une perfusion intraveineuse d'imételstat ($n = 118$) à 7,1 mg/kg ou un placebo ($n = 60$) administré sur 2 heures une fois toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité inacceptable ou retrait de

l'étude. La randomisation a été stratifiée par charge transfusionnelle en globules rouges antérieure et par groupe de risque IPSS. Les patients ont été prétraités avec un antihistaminique et un corticostéroïde avant l'administration pour minimiser les réactions liées à la perfusion. Les reports de dose ou les réductions de dose pour cause de toxicités de grade 3 ou de grade 4 observées au moment de la prochaine dose prévue ont été évalués selon les modifications de dose spécifiées (voir rubrique 4.2). Tous les patients ont reçu des soins de support, qui comprenaient des transfusions de globules rouges.

Parmi les 178 patients inscrits, 62 % étaient des hommes et 80 % étaient blancs. L'âge médian était de 72 ans (plage : 39 à 87 ans) avec 20 % (36/178) des patients < 65 ans, 47 % (84/178) ≥ 65 à < 75 ans, et 33 % (58/178) ≥ 75 ans. Un total de 118 patients a reçu de l'imételstat pendant une durée médiane de 7,8 mois (plage : 0,03 à 32,5 mois) et 59 patients ont reçu un placebo pendant une durée médiane de 6,5 mois (plage : 0,03 à 26,7 mois). Le temps médian de suivi était de 19,5 mois (plage : 1,4 à 36,2) dans la cohorte imételstat et de 17,5 mois (plage : 0,7 à 34,3) dans la cohorte placebo. Les principales caractéristiques de la maladie de référence de la population d'efficacité sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques de la maladie de référence chez les patients atteints de SMD dans l'étude de phase 3 MDS3001

Caractéristiques de la maladie	Imételstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Temps écoulé depuis le diagnostic initial		
Années, médiane	3,5	2,8
Score ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0 : Asymptomatique	42 (35,6)	21 (35)
1 : Symptomatique, activité normale.	70 (59,3)	39 (65)
2 : Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée	6 (5,1)	0
Classification du risque IPSS, n (%)		
Bas	80 (67,8)	39 (65)
Intermédiaire-1	38 (32,2)	21 (35)
Charge transfusionnelle en GR antérieure^a, n (%)		
4 à 6 unités	62 (52,5)	33 (55)
> 6 unités	56 (47,5)	27 (45)
Classification de l'OMS (2008), n (%)		
SC+ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
SC- ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Manquant	1 (0,8)	0
Érythropoïétine (EPO) sérique de référence, n (%)		
≤ 500 mU/mL	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/mL	26 (22)	22 (36,7)
Manquant	5 (4,2)	2 (3,3)
Utilisation antérieure d'ASE, n (%)		
Oui	108 (91,5)	52 (86,7)
Non	10 (8,5)	8 (13,3)

Abbreviations : ECOG = Eastern cooperative oncology group ; ASE = agent stimulant l'érythropoïèse ; IPSS = International Prognostic Scoring System ; SMD = syndromes myélodysplasiques ; SC+ = sidéroblastes en couronne positifs ; SC- = sidéroblastes en couronne négatifs ; OMS = Organisation mondiale de la santé.

^a La charge transfusionnelle en globules rouges (GR) antérieure est définie comme le nombre maximum d'unités de GR transfusées sur une période de 8 semaines au cours des 16 semaines précédant la randomisation.

^b Les SC+ comprennent : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC) / cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et ≥ 15 % de sidéroblastes en couronne (CRDM_SC).

^c Les SC- comprennent : autres.

L'efficacité a été déterminée en fonction de la proportion de patients ayant obtenu une indépendance aux transfusions de GR (IT-GR) de 8 semaines et de 24 semaines. L'IT-GR est présentée comme l'absence de transfusion(s) de GR pendant toute période consécutive de 8 semaines (56 jours) et

pendant toute période consécutive de 24 semaines (168 jours), respectivement, indépendamment des interruptions de traitement ou de l'utilisation d'un traitement anticancéreux subséquent (stratégie de politique thérapeutique). Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité dans l'étude de phase 3 MDS3001

	Imételstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Taux d'IT-GR ≥ 8 semaines au cours des 24 premières semaines^a		
IT-GR ≥ 8 semaines, n (%)	36 (30,5) (22,4-39,7)	6 (10,0) (3,8-20,5)
% de différence (IC à 95 %) ^c	20,5 (6,8-31,5)	
Valeur de <i>p</i> ^d -	0,002	
Taux d'IT-GR ≥ 24 semaines au cours des 48 premières semaines^a		
IT-GR ≥ 24 semaines, n (%)	30 (25,4) (17,9-34,3)	2 (3,3) (0,4-11,5)
% de différence (IC à 95 %) ^c	22,1 (10,3-31,5)	
Valeur de <i>p</i> ^d -	< 0,001	

IC = intervalle de confiance ; GR = globule rouge ; IT = indépendance transfusionnelle.

^a IT indépendamment des interruptions de traitement ou de l'utilisation d'un traitement anticancéreux subséquent (stratégie de politique thérapeutique)

^b L'IC à 95 % pour le taux de réponse basé sur l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson.

^c L'IC à 95 % pour la différence basée sur la méthode du score de Wilson.

^d La valeur de *p* est basée sur le test de Cochran Mantel-Haenszel stratifié par charge transfusionnelle en GR antérieure (≤ 6 contre > 6 unités de GR) et groupe de risque IPSS (faible vs intermédiaire-1).

La durée médiane d'IT-GR ≥ 8 semaines était de 51,6 semaines et l'augmentation médiane de l'hémoglobine (Hb) pendant la période d'IT-GR la plus longue était de 3,55 g/dl chez les répondreurs à l'imételstat.

L'effet thérapeutique de l'imételstat sur l'IT-GR ≥ 8 semaines était cohérent dans tous les sous-groupes de caractéristiques de la maladie cliniquement pertinents, y compris chez les patients sans sidéroblastes en couronne.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rytelo dans le traitement des syndromes myélodysplasiques, y compris la leucémie myéloïmonoïtaire, dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'imételstat est administré par perfusion intraveineuse. Aucune étude n'a été menée avec d'autres voies d'administration.

Chez les sujets atteints de SMD recevant une perfusion intraveineuse de 7,1 mg/kg d'imételstat sur 2 heures, la moyenne géométrique (% de coefficient de variation [CV]) du pic plasmatique (C_{max}) était de 89,5 mcg/mL (27,3 %) avec des pics observés à la fin de la perfusion. Sur la base du C_{max}, l'imételstat ne s'accumule pas entre les cycles de traitement après chaque dose administrée toutes les quatre semaines chez les patients atteints de SMD.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques humaines de l'imételstat était de 94 %.

Biotransformation

L'imételstat est probablement métabolisé par des nucléases dans les tissus en fragments plus petits.

Élimination

La moyenne géométrique (% CV) de la demi-vie apparente de l'imételstat dans le plasma est d'environ 4,9 heures (43,2 %) chez les patients atteints d'un SMD après une dose de 7,1 mg/kg.

Linéarité/non-linéarité

L'ASC_{0-24h} plasmatique de l'imételstat augmente de manière plus que proportionnelle à la dose dans la plage de doses de 0,4 à 11,0 mg/kg.

Populations particulières

Aucune donnée pertinente n'est disponible pour l'évaluation de la pharmacocinétique de l'imételstat dans les populations particulières.

Parmi les sujets atteints de SMD, qui ont reçu de l'imételstat dans le cadre de l'étude MDS3001, d'après les tests de la fonction hépatique (NCI-ODWG), 31 sujets présentaient de légères anomalies des tests de la fonction hépatique (bilirubine totale \leq LSN et ASAT $>$ LSN, ou bilirubine totale $> 1 \times$ à $1,5 \times$ LSN (Grade 1) et toute ASAT), 17 sujets présentaient des anomalies modérées des tests de la fonction (bilirubine totale $> 1,5 \times$ à $3 \times$ LSN (Grade 2) et toute ASAT) et 2 sujets présentaient des anomalies sévères des tests de la fonction hépatique (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN (Grade 3) et toute ASAT).

Sur la base de la clairance de la créatinine (ClCr), 42 sujets présentaient une insuffisance rénale légère (ClCr de 60 à $<$ 90 mL/min), 39 sujets présentaient une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à $<$ 60 mL/min) et 1 sujet présentait une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à $<$ 30 mL/min).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

Dans des études de 6 et 9 mois menées sur des souris et des singes respectivement, des augmentations liées à la dose du poids du foie et des reins ont été observées. L'analyse microscopique a montré des modifications hépatiques légères à modérées (foyers de cellules inflammatoires, augmentation des cellules de Kupffer, dépôts de pigments, télangiectasie) et des modifications rénales (épaississement mésangial, glomérulonéphrite/sclérose, dépôts interstitiels, hémorragie tubulaire rénale, cylindres protéiques). Ces modifications se sont entièrement résolues ou ont baissé en sévérité après la période sans traitement de 8 à 14 semaines. Aucune altération significative des paramètres de la fonction hépatique ou rénale n'a été observée. Dans ces études, la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les souris et la dose la plus élevée non gravement toxique (HNSTD) chez les singes ont été identifiés comme les doses administrées les plus élevées, qui ont produit des expositions allant respectivement jusqu'à 2,4 et 28,1 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'imételstat.

Génotoxicité

L'imételstat n'a pas montré de potentiel génotoxique dans les études *in vitro* et *in vivo*.

Fertilité

L'évaluation des effets sur les organes reproducteurs dans les études de toxicité à doses répétées chroniques indique un potentiel d'altération de la fertilité féminine. Une atrophie endométriale utérine a été observée chez des singes ayant reçu 14,1 mg/kg une fois par semaine pendant 9 mois, avec une exposition moyenne (basée sur l'ASC) correspondant à environ 20,0 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Cet effet était réversible après une période de récupération de 14 semaines.

Aucune modification macroscopique ou histologique des tissus reproducteurs mâles n'a été observée quelle que soit la dose testée dans les études de toxicité à doses répétées chroniques (jusqu'à 18,8 mg/kg chez les souris et 14,1 mg/kg chez les singes), avec des expositions moyennes (basées sur l'ASC) correspondant à 2,4 fois (souris) et 28,1 fois (singes) l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

Développement embryonnaire-fœtal

Dans les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal, des doses d'imételstat de 4,7, 14,1 ou 28,2 mg/kg ont été administrées à des souris et des lapines gravides pendant la période d'organogenèse. L'imételstat n'était pas tératogène, et il n'y a eu aucune preuve de malformations fœtales chez les souris. Des augmentations des sternèbres fusionnées ont été notées à 28,2 mg/kg chez les lapines, une dose considérée comme toxique pour la mère en raison des diminutions du poids corporel gestationnel moyen. Des effets embryolétaux ont été observés à 28,2 mg/kg dans les deux espèces, notés comme une augmentation des pertes post-implantation due à une augmentation des résorptions précoces, entraînant une diminution des fœtus viables et de la taille de la portée par animal. Aucune augmentation significative de la perte post-implantation n'a été observée à des expositions (basées sur l'ASC) allant jusqu'à 1,5 fois (souris) ou 13,0 fois (lapines) l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. La signification de ces effets chez les humains n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbonate de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans

Solution préparée

Solution reconstituée

À utiliser immédiatement pour préparer la solution diluée pour perfusion intraveineuse.

Solution diluée

À utiliser dans les 48 heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (comprend le temps total depuis le moment de la reconstitution jusqu'à la fin de la perfusion).

À utiliser dans les 18 heures lorsqu'elle est conservée à température ambiante entre 20 °C et 25 °C (comprend le temps total depuis le moment de la reconstitution jusqu'à la fin de la perfusion).

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation du produit a été démontrée pendant 48 heures entre 2 °C et 8 °C ou pendant 18 heures entre 20 °C et 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne dépasseraient normalement pas 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rytelo 47 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion se présente dans un flacon en verre de type 1 de 8 mL, avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et une bague en aluminium dotée d'un capuchon en plastique vert foncé.

Présentation : 1 flacon.

Rytelo 188 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion se présente dans un flacon en verre de type 1 de 10 mL, avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et une bague en aluminium dotée d'un capuchon en plastique bleu roi.

Présentation : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Médicament réservé à un usage unique.

Instructions de préparation, d'administration et de manipulation

Rytelo se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche à blanc cassé ou jaune pâle pour perfusion intraveineuse uniquement et doit être reconstitué et dilué avant l'administration.

Reconstitution

- Calculez la dose de Rytelo (mg total) en fonction du poids corporel du patient (kg) :
Poids corporel (X kg) x Dose (7,1 mg/kg, à moins qu'une réduction de la dose à 5,6 mg/kg ou 4,4 mg/kg soit requise).
- Déterminez le nombre de flacons de Rytelo nécessaires. Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir une dose complète. Chaque flacon de Rytelo contient 47 mg ou 188 mg.
- Sortez les flacons de Rytelo du réfrigérateur. Laissez les flacons reposer pendant 10 à 15 minutes (sans dépasser 30 minutes) pour atteindre une température ambiante de 20 °C à 25 °C avant la reconstitution.

- Reconstituez chaque flacon de Rytelo selon le dosage et les instructions spécifiés ci-dessous :
 - *Flacons de Rytelo contenant 47 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion*
Injectez 1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) directement dans la poudre lyophilisée pour un volume administrable de 1,5 mL. La concentration finale de la solution reconstituée sera de 31,4 mg/mL par flacon.
 - *Flacons de Rytelo contenant 188 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion*
Injectez 6,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) directement dans la poudre lyophilisée pour un volume administrable de 6,0 mL. La concentration finale de la solution reconstituée sera de 31,4 mg/mL par flacon.

Chaque flacon contient un surplus pour compenser la perte de liquide lors de la préparation et de l'extraction de la solution reconstituée, ce qui donne la concentration finale de 31,4 mg/mL spécifiée ci-dessus.

- Agitez doucement chaque flacon pour éviter la formation de mousse jusqu'à ce que la poudre soit complètement reconstituée (ne pas dépasser 15 minutes). Ne pas secouer.
- Inspectez visuellement la solution reconstituée pour détecter la présence de particules et de décoloration avant la dilution. La solution reconstituée dans chaque flacon doit apparaître comme une solution claire à légèrement trouble, essentiellement exempte de contaminants visibles, de particules et/ou de résidus particulaires. Ne pas utiliser en présence d'une décoloration ou de résidus particulaires.
- Utilisez immédiatement la solution reconstituée pour préparer la solution diluée de Rytelo dans la poche à perfusion (voir rubrique 6.3).

Dilution

- Calculez le volume de la solution reconstituée nécessaire pour le patient en fonction du poids corporel du patient.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{Dose (7,1 mg/kg, à moins qu'une réduction de la dose à 5,6 mg/kg ou 4,4 mg/kg soit requise)}}{31,4 \text{ mg/mL (concentration de la solution reconstituée)}}$$

- Dans une poche à perfusion de 500 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ajoutez le volume requis de solution reconstituée. Jetez tout liquide excédentaire restant dans le(s) flacon(s) qui n'est pas nécessaire pour obtenir la dose requise.
- Agitez doucement la poche à perfusion au moins 5 fois pour vous assurer que la solution reconstituée est bien mélangée. Ne pas secouer la poche à perfusion avant l'administration.

Conservation de la solution diluée

- À utiliser dans les 48 heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (comprend le temps total depuis le moment de la reconstitution jusqu'à la fin de la perfusion), voir rubrique 6.3.
- À utiliser dans les 18 heures lorsqu'elle est conservée à température ambiante entre 20 °C et 25 °C (comprend le temps total depuis le moment de la reconstitution jusqu'à la fin de la perfusion), voir rubrique 6.3.

Élimination

- Pas d'exigences particulières pour l'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 mars 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rytelo 47 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
imételstat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient de l'imételstat sodique équivalent à 47 mg d'imételstat. Après reconstitution, 1 mL de solution contient 31,4 mg d'imételstat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : carbonate de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Médicament réservé à un usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1894/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rytelo 47 mg poudre pour solution à diluer

imételstat

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Administration par voie IV après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

47 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rytelo 188 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
imételstat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient de l'imételstat sodique équivalent à 188 mg d'imételstat. Après reconstitution, 1 mL de solution contient 31,4 mg d'imételstat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : carbonate de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Médicament réservé à un usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1894/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rytelo 188 mg poudre pour solution à diluer

imételstat

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Administration par voie IV après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

188 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Rytelo 47 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Rytelo 188 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion imételstat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Rytelo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Rytelo
3. Comment vous recevrez Rytelo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rytelo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rytelo et dans quels cas est-il utilisé

Rytelo est un médicament qui contient la substance active imételstat. L'imételstat est un type de médicament appelé « inhibiteur de la télomérase ».

Rytelo est utilisé chez les adultes présentant une anémie (faible taux de globules rouges) causée par des syndromes myélodysplasiques (SMD), un type de cancer. Il est utilisé pour traiter l'anémie chez les patients qui ont besoin de transfusions de globules rouges et qui ne répondent pas bien ou ne peuvent pas recevoir de traitement à base d'érythropoïétine (une hormone qui stimule la production de globules rouges).

Dans les SMD, la moelle osseuse ne produit pas suffisamment de cellules sanguines saines et il y a des cellules anormales dans le sang et/ou la moelle osseuse qui ne se développent pas correctement. Cela peut entraîner une anémie et entraîner de la fatigue ou un manque d'énergie.

Rytelo agit en bloquant une enzyme (protéine) appelée « télomérase » qui aide les cellules cancéreuses à croître et à se diviser. Cela stoppe la croissance des cellules cancéreuses anormales dans la moelle osseuse et permet à votre moelle osseuse de produire des cellules sanguines normales, atténuant ainsi la fatigue.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Rytelo

Ne prenez pas Rytelo

- si vous êtes allergique à l'imételstat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère **avant de recevoir Rytelo** :

- si vous êtes une femme en capacité d'avoir des enfants - voir « Grossesse et allaitement » et « Fertilité » à la rubrique 2 ;
- si vous avez récemment eu des réactions telles qu'une propension aux bleus, des saignements plus abondants que prévu, des saignements de nez, du sang dans les urines ou les selles, ou tout autre signe de saignement ;
- si vous présentez des signes d'infection tels que de la fièvre, des frissons, la sensation d'être malade ou tout autre signe d'infection.

Les conditions de saignement, de contusion ou d'infection peuvent s'aggraver si certains types de vos globules commencent à diminuer après que vous avez reçu Rytelo - voir « Effets indésirables graves » à la rubrique 4.

Pour garder le contrôle de vos numérations globulaires et surveiller les effets indésirables spécifiques, votre médecin ou votre infirmier/ère :

- fera des analyses de sang avant l'administration chaque dose,
- fera des analyses de sang supplémentaires chaque semaine après vos deux premières doses, et
- pourra vous donner des médicaments pour aider à lutter contre l'infection ou à produire plus de globules sanguins si vos taux de globules sont bas.

Des effets indésirables appelés « **réactions liées à la perfusion** » peuvent survenir pendant ou peu après que vous avez reçu Rytelo. Ces réactions peuvent être légères à sévères. Pour aider à prévenir ces réactions, vous recevezrez des médicaments au moins 30 minutes avant de recevoir Rytelo et vous resterez sous surveillance pendant au moins une heure après.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez des signes de réaction liée à la perfusion, notamment : pression artérielle basse ou très élevée, essoufflement soudain, manque d'énergie, sensation d'être malade, maux de tête, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration inhabituelle, peau qui démange ou rouge, gonflement, fièvre ou douleurs dans certaines parties du corps (comme la poitrine, l'estomac, les articulations, le dos ou les os) – voir également la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».

Enfants et adolescents

Rytelo ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans. En effet, on ne sait pas si le médicament est sûr dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Rytelo

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

- **Grossesse**
imételstat **n'est pas recommandé** pendant la grossesse et chez les femmes en capacité d'avoir des enfants mais qui n'utilisent pas de contraception.

Les femmes en capacité d'avoir des enfants doivent être avisées d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Rytelo et pendant au moins une semaine après la dernière dose. Adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère pour connaître la contraception à utiliser pour éviter une grossesse. **Informez immédiatement votre médecin** si vous êtes

enceinte ou pensez être enceinte pendant le traitement par Rytelo. Votre médecin ou votre infirmier/ère vérifiera que vous n'êtes pas enceinte avec un test avant de commencer le traitement.

- **Allaitement**

On ne sait pas si l'imételstat est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. **Vous ne devez pas allaiter** pendant le traitement par Rytelo – et pendant une semaine après la dernière dose.

Fertilité

Rytelo peut réduire la fertilité chez les femmes. Cela signifie que si vous êtes une femme, vous pourriez avoir des difficultés à tomber enceinte pendant ou après le traitement avec ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rytelo peut avoir une influence mineure sur votre capacité à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou des machines. Ne conduisez pas, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous vous ressentez de la fatigue ou une faiblesse, ou si vous présentez des symptômes qui pourraient affecter votre capacité à faire ces choses jusqu'à ce que les symptômes aient disparu - voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».

Rytelo contient du sodium

Ce médicament contient 35 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine) par dose (la dose d'un patient pesant 80 kg). Cela équivaut à environ 1,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment vous recevrez Rytelo

Rytelo sera administré par un médecin ou un infirmier/ère expérimenté(e) dans le traitement des maladies du sang.

Comment Rytelo vous sera administré

- Le médicament est administré par perfusion dans votre veine (goutte à goutte).
- Rytelo est normalement administré sur 2 heures.
- Ce médicament est administré toutes les 4 semaines.

Quelle dose de Rytelo vous recevrez

La dose recommandée est de 7,1 mg de Rytelo par kilo de poids corporel. Votre médecin décidera si la dose est adaptée pour vous. Selon la façon dont vous réagissez au médicament, votre médecin pourra :

- interrompre et reprendre la perfusion plus lentement ;
- reporter l'administration de votre perfusion et la programmer pour un autre jour ;
- réduire votre dose ;
- ou arrêter le traitement par Rytelo.

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement par Rytelo.

Médicaments administrés avant le traitement par Rytelo

Au moins 30 minutes avant chaque dose de Rytelo, votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera des médicaments pour aider à minimiser les effets indésirables causés par la perfusion (réactions liées à la perfusion) - voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions » et la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » pour plus d'informations.

Si vous manquez une dose

Si vous manquez ou reportez un rendez-vous pour une dose de Rytelo, il est très important de prendre un autre rendez-vous dès que possible. Le calendrier d'administration se poursuivra conformément à la prescription, à savoir toutes les 4 semaines.

Si vous avez pris plus de Rytelo que vous n'auriez dû

Comme la perfusion vous sera administrée par des professionnels de santé formés dans un établissement de santé, un surdosage est peu probable. Si cela se produisait, votre médecin ou votre infirmier/ère vérifiera si vous présentez des effets indésirables.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des signes suivants pour ces effets indésirables graves. **Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent.**

Très fréquent : (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- Faibles taux de plaquettes (thrombocytopénie)
 - pouvant inclure les symptômes suivants : propension aux bleus ou saignement plus abondants, contusion ou collection de sang (hématome), saignement prolongé lié à une coupure, saignement de nez, sang dans les intestins, l'urine ou les selles ou selles noires.
- Faibles taux de neutrophiles (neutropénie)
 - pouvant inclure les symptômes suivants : fièvre, toux, mal de gorge, frissons, sensation d'être malade ou tout autre signe d'infection.

Fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Réactions liées à la perfusion (certains événements apparaissant pendant ou après la perfusion)
 - pouvant être graves ou non et pouvant inclure un ou plusieurs des symptômes suivants : pression artérielle basse ou très élevée, essoufflement soudain, manque d'énergie, sensation d'être malade, mal de tête, nausées ou envie de vomir, vomissements, diarrhée, transpiration excessive inhabituelle, peau qui démange ou rouge, gonflement, fièvre ou douleur dans certaines parties du corps (comme la poitrine, l'estomac, les articulations, le dos ou les os).
- Une infection dans le sang (sepsis)

Autres effets indésirables

Si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Très fréquent : (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- faibles taux de globules blancs (leucopénie) – montrés par les analyses de sang
- faiblesse ou une sensation générale de manque d'énergie ou de force (asthénie)
- fatigue
- maux de tête
- infection des voies urinaires
- taux élevés d'enzymes hépatiques - montrés par les analyses de sang.

Fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleurs articulaires
- peau qui démange ou démangeaisons
- évanouissement
- battement cardiaque irrégulier ou anormalement rapide (fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rytelo

Rytelo sera conservé par les professionnels de santé à l'hôpital ou à la clinique. Les détails de conservation sont les suivants :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP.
- Flacon non ouvert : À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rytelo

- La substance active est l'imételstat. Chaque flacon contient de l'imételstat sodique équivalent à 47 mg ou 188 mg d'imételstat. Après reconstitution, un millilitre de solution contient 31,4 mg/mL d'imételstat.
- Les autres excipients sont le carbonate de sodium et/ou l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) – voir la rubrique 2, « Rytelo contient du sodium ».

Comment se présente Rytelo et contenu de l'emballage extérieur

Rytelo est une poudre blanche à blanc cassé ou jaune pâle pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer). Rytelo se présente dans un flacon à dose unique contenant 47 mg ou 188 mg d'imételstat.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Geron Netherlands B.V.

La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP.

Instructions de préparation, d'administration et de manipulation

Le nombre de flacons utilisés pour une seule dose dépendra du poids du patient.

Rytelo se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche à blanc cassé ou jaune pâle pour perfusion intraveineuse uniquement et doit être reconstitué et dilué avant l'administration.

Prémédication et surveillance des réactions liées à la perfusion

La prémédication doit être administrée avant toute dose de Rytelo afin de prévenir ou de réduire d'éventuelles réactions à la perfusion. Les patients doivent recevoir de la diphenhydramine (25 à 50 mg) et de l'hydrocortisone (100 à 200 mg), ou équivalent, au moins 30 minutes avant l'administration de Rytelo.

Les patients doivent être surveillés en vue de détecter des effets indésirables pendant au moins une heure après la fin de la perfusion. Voir les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP pour la prise en charge des symptômes.

Reconstitution

- Calculez la dose de Rytelo (mg total) en fonction du poids corporel du patient (kg) :
Poids corporel (X kg) x Dose (7,1 mg/kg, à moins qu'une réduction de la dose à 5,6 mg/kg ou 4,4 mg/kg soit requise).
- Déterminez le nombre de flacons de Rytelo nécessaires. Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir une dose complète. Chaque flacon de Rytelo contient 47 mg ou 188 mg.
- Sortez les flacons de Rytelo du réfrigérateur. Laissez les flacons reposer pendant 10 à 15 minutes (sans dépasser 30 minutes) pour atteindre une température ambiante de 20 °C à 25 °C avant la reconstitution.
- Reconstituez chaque flacon de Rytelo selon le dosage et les instructions spécifiés ci-dessous :
 - *Flacons de Rytelo contenant 47 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion*
Injectez 1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) directement dans la poudre lyophilisée pour un volume administrable de 1,5 mL. La concentration finale de la solution reconstituée sera de 31,4 mg/mL par flacon.
 - *Flacons de Rytelo contenant 188 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion*
Injectez 6,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) directement dans la poudre lyophilisée pour un volume administrable de 6,0 mL. La concentration finale de la solution reconstituée sera de 31,4 mg/mL par flacon.

Chaque flacon contient un surplus pour compenser la perte de liquide lors de la préparation et de l'extraction de la solution reconstituée, ce qui donne la concentration finale de 31,4 mg/mL spécifiée ci-dessus.

- Agitez doucement chaque flacon pour éviter la formation de mousse jusqu'à ce que la poudre soit complètement reconstituée (ne pas dépasser 15 minutes). Ne pas secouer.
- Inspectez visuellement la solution reconstituée pour détecter la présence de particules et de décoloration avant la dilution. La solution reconstituée dans chaque flacon doit apparaître comme une solution claire à légèrement trouble, essentiellement exempte de contaminants visibles, de particules et/ou de résidus particulaires. Ne pas utiliser en présence d'une décoloration ou de résidus particulaires.
- Utilisez immédiatement la solution reconstituée pour préparer la solution diluée de Rytelo dans la poche à perfusion.

Dilution

- Calculez le volume de la solution reconstituée nécessaire pour le patient en fonction du poids corporel du patient.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{Dose (7,1 mg/kg, à moins qu'une réduction de la dose à 5,6 mg/kg ou 4,4 mg/kg soit requise)}}{31,4 \text{ mg/mL (concentration de la solution reconstituée)}}$$

- Dans une poche à perfusion de 500 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ajoutez le volume requis de solution reconstituée. Jetez tout liquide excédentaire restant dans le(s) flacon(s) qui n'est pas nécessaire pour obtenir la dose requise.
- Agitez doucement la poche à perfusion au moins 5 fois pour vous assurer que la solution reconstituée est bien mélangée. Ne pas secouer la poche à perfusion avant l'administration.

Conservation de la solution diluée

- À utiliser dans les 48 heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (comprend le temps total depuis le moment de la reconstitution jusqu'à la fin de la perfusion).
- À utiliser dans les 18 heures lorsqu'elle est conservée à température ambiante entre 20 °C et 25 °C (comprend le temps total depuis le moment de la reconstitution jusqu'à la fin de la perfusion).
- La stabilité chimique et physique pendant l'emploi a été démontrée pendant 48 heures entre 2 °C et 8 °C ou pendant 18 heures entre 20 °C et 25 °C. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution aient été effectuées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Mode d'administration

- Administrez la solution diluée sous forme de perfusion intraveineuse sur 2 heures (c.-à-d. 250 mL/h). Ne pas administrer sous forme d'injection rapide ou de bolus intraveineux.
- Pour connaître les débits de perfusion plus bas susceptibles d'être nécessaires en raison de réactions liées à la perfusion, voir ci-dessous et le Tableau 3 à la rubrique 4.2 du RCP.

Modifications du débit d'administration pour les réactions à la perfusion

Effet indésirable	Grade de sévérité ^a	Apparition	Modification du traitement
Réactions liées à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 2 ou 3	Première et deuxième	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompez la perfusion jusqu'à résolution ou diminution de l'intensité des effets indésirables à un grade 1^a • Reprenez la perfusion à 50 % du débit de perfusion précédent les effets indésirables (c.-à-d. 125 mL/h)

Grade 1 : léger ; Grade 2 : modéré ; Grade 3 : sévère

Élimination

- Pas d'exigences particulières pour l'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.