

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rytelo 47 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Rytelo 188 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rytelo 47 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene imetelstat sodico equivalente a 47 mg di imetelstat.
Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 31,4 mg di imetelstat.

Rytelo 188 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene imetelstat sodico equivalente a 188 mg di imetelstat.
Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 31,4 mg di imetelstat.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro o leggermente giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rytelo è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente secondaria a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio molto basso, basso o intermedio senza anomalia citogenetica di delezione isolata 5q (non-del 5q) e che abbiano risposto in modo insoddisfacente o siano non idonei a una terapia a base di eritropoietina (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Rytelo deve essere somministrato e monitorato con la supervisione di medici e operatori sanitari esperti in ematologia e nel trattamento delle malattie ematologiche.

Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo e i test di funzionalità epatica prima di somministrare ogni dose. Inoltre, si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico ogni settimana dopo le prime due dosi (vedere paragrafo 4.4).

Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza prima della somministrazione della prima dose di Rytelo (vedere paragrafo 4.6).

Posologia

La dose raccomandata di Rytelo è 7,1 mg/kg di peso corporeo, somministrata per infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane. Rytelo deve essere interrotto se i pazienti non mostrano una riduzione del carico trasfusionale di eritrociti (RBC) dopo 24 settimane di trattamento (6 dosi) o in caso di tossicità inaccettabile in qualsiasi momento.

Premedicazione per potenziali reazioni correlate all'infusione

I pazienti devono ricevere una premedicazione con difenidramina (25-50 mg) e idrocortisone (100-200 mg), o equivalenti, almeno 30 minuti prima della somministrazione di Rytelo. La premedicazione deve essere somministrata prima di ogni dose di Rytelo per prevenire o ridurre potenziali reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della dose

Nella Tabella 1 sono riportate le riduzioni della dose raccomandate per tutte le reazioni avverse di grado 3 e grado 4.

La gestione delle reazioni avverse di grado 3 e grado 4 potrebbe richiedere il rinvio della somministrazione, una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento, come riportato nella Tabella 2, nella Tabella 3 e nella Tabella 4. Il trattamento con Rytelo deve essere sospeso definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare il livello di dose minimo di 4,4 mg/kg.

Tabella 1: Riduzioni della dose raccomandate per tutte le reazioni avverse di grado 3 e grado 4

Riduzione della dose	Dose in corso	Dose ridotta
Prima riduzione della dose	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Seconda riduzione della dose	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Reazioni avverse ematologiche di grado 3 e grado 4

Rinviare la somministrazione di Rytelo se la conta assoluta dei neutrofili è inferiore a $1,0 \times 10^9/L$ o se il numero di piastrine è inferiore a $50 \times 10^9/L$. Modificare la dose come descritto nella Tabella 2.

Tabella 2: Modifiche della dose per reazioni avverse ematologiche di grado 3 e grado 4

Reazione avversa	Grado di gravità ^{a, b}	Manifestazione	Modifica del trattamento
Trombocitopenia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Grado 3	Prima	• Rinviare il trattamento fino a quando le piastrine non sono $\geq 50 \times 10^9/L$ • Ricominciare allo stesso livello di dose
		Seconda e terza	• Rinviare il trattamento fino a quando le piastrine non sono $\geq 50 \times 10^9/L$ • Ricominciare al livello di dose inferiore
	Grado 4	Prima e seconda	• Rinviare il trattamento fino a quando le piastrine non sono $\geq 50 \times 10^9/L$ • Ricominciare al livello di dose inferiore
Neutropenia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Grado 3	Prima	• Rinviare il trattamento fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è $\geq 1,0 \times 10^9/L$ • Ricominciare allo stesso livello di dose
		Seconda e terza	• Rinviare il trattamento fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è $\geq 1,0 \times 10^9/L$ • Ricominciare al livello di dose inferiore
	Grado 4	Prima e seconda	• Rinviare il trattamento fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è $\geq 1,0 \times 10^9/L$ • Ricominciare al livello di dose inferiore

^a Gravità basata sui Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), versione 4.03.

^b Grado 3: severo; grado 4: potenzialmente letale.

Reazioni avverse non ematologiche

Nella Tabella 3 sono descritte le modifiche nella somministrazione della dose in caso di reazioni correlate all'infusione.

Tabella 3: Modifiche nella somministrazione della dose in caso di reazioni correlate all'infusione

Reazione avversa	Grado di gravità ^{a, b}	Manifestazione	Modifica del trattamento
Reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Grado 2 o 3	Prima e seconda	• Interrompere l'infusione fino alla risoluzione delle reazioni avverse o a una riduzione della loro intensità al grado 1^b • Ricominciare la somministrazione al 50% della velocità di infusione prima della comparsa delle reazioni avverse (ossia 125 mL/h)
		Terza	• In caso di grado 2, interrompere l'infusione, che potrà ricominciare alla somministrazione della dose successiva • In caso di grado 3, interrompere il trattamento
	Grado 4	Prima	• Interrompere l'infusione • Somministrare terapie di supporto secondo necessità e interrompere il trattamento

^a Gravità basata sui CTCAE del NCI, versione 4.03.

^b Grado 1: lieve; grado 2: moderato; grado 3: severo; grado 4: potenzialmente letale.

Nella Tabella 4 sono descritte le modifiche della dose per altre reazioni avverse al farmaco, inclusi valori elevati ai test di funzionalità epatica.

Tabella 4: Modifiche della dose per reazioni avverse non ematologiche

Reazione avversa	Grado di gravità ^{a, b}	Manifestazione	Modifica del trattamento
Altre reazioni avverse al farmaco, inclusi valori elevati ai test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o 4	Prima e seconda	• Rinviare il trattamento fino a quando le reazioni avverse non regrediscono al grado 1^b o al grado basale • Ricominciare al livello di dose inferiore

^a Gravità basata sui CTCAE del NCI, versione 4.03.

^b Grado 1: lieve; grado 3: severo; grado 4: potenzialmente letale.

Dosi dimenticate

Se viene dimenticata una dose programmata, Rytelo deve essere somministrato al paziente il prima possibile e la somministrazione deve proseguire come prescritto, con 4 settimane di distanza tra una dose e l'altra.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (≥ 65 anni).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina [CrCL] tra 30 e < 90 mL/min). Non ci sono dati sufficienti in pazienti con compromissione renale severa (CrCL tra 15 e < 30 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale per formulare una raccomandazione posologica (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con anomalie da lievi a moderate ai test di funzionalità epatica (bilirubina totale $\leq$ limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] > ULN, oppure bilirubina totale da $> 1 \times$ a $1,5 \times$ ULN [grado 1] e qualsiasi valore di AST, oppure bilirubina totale da $> 1,5 \times$ a $3 \times$ ULN [grado 2] e qualsiasi valore di AST). Non ci sono dati sufficienti in pazienti con anomalie severe ai test di funzionalità epatica (bilirubina totale $> 3 \times$ ULN [grado 3] e qualsiasi valore di AST) per formulare una raccomandazione posologica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rytelo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rytelo in pazienti pediatrici di età inferiore a 28 giorni.

Modo di somministrazione

Rytelo è per uso endovenoso.

Rytelo è esclusivamente monouso.

Rytelo deve essere ricostituito e diluito in asepsi con la supervisione di un operatore sanitario prima della somministrazione per infusione endovenosa.

Somministrare l'infusione endovenosa per un periodo di 2 ore (velocità di infusione: 250 mL/h). Per velocità ridotte, eventualmente necessarie a seguito di reazioni correlate all'infusione, vedere la Tabella 3 al paragrafo 4.2. Non somministrare per iniezione endovenosa o in bolo.

Per istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trombocitopenia

Durante il trattamento con Rytelo è stata segnalata trombocitopenia, inclusi casi di nuova insorgenza o peggioramento di grado 3 o grado 4 (vedere paragrafo 4.8). L'emocromo deve essere monitorato prima di ogni dose di Rytelo, ogni settimana dopo la somministrazione delle prime due dosi e in tutti i casi di trombocitopenia di grado 3 o grado 4 o secondo le indicazioni cliniche. I pazienti con trombocitopenia di grado 3 o grado 4 devono essere tenuti sotto osservazione in via precauzionale per eventuali eventi emorragici. La necessità di trasfusioni di piastrine deve essere valutata in base alle condizioni cliniche. I pazienti devono essere informati di segnalare immediatamente qualsiasi segno o

sintomo di ecchimosi o sanguinamento. La somministrazione successiva deve essere rinviata ed eseguita alla stessa dose o a una dose ridotta, come raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia

Durante il trattamento con Rytelo è stata segnalata neutropenia, inclusi casi di nuova insorgenza o peggioramento di grado 3 o grado 4 (vedere paragrafo 4.8), e possono verificarsi casi di neutropenia febbrile. L'emocromo deve essere monitorato prima di ogni dose di Rytelo, ogni settimana dopo la somministrazione delle prime due dosi e in tutti i casi di neutropenia di grado 3 o grado 4. I pazienti con neutropenia di grado 3 o grado 4 devono essere tenuti sotto osservazione in via precauzionale per eventuali infezioni, inclusa la sepsi. Somministrare fattori di stimolazione delle colonie di granulociti e terapie antinfettive secondo le indicazioni cliniche. I pazienti devono essere informati di segnalare immediatamente qualsiasi segno o sintomo di neutropenia, come febbre o infezione. La somministrazione successiva deve essere rinviata e ripresa alla stessa dose o ad una dose ridotta, come raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni correlate all'infusione

Durante il trattamento con Rytelo sono state segnalate reazioni correlate all'infusione, generalmente di gravità lieve o moderata (vedere paragrafo 4.8). I sintomi più comuni sono stati cefalea e dolore dorsale. Altre reazioni avverse degne di nota sono episodi di grado 3 di ipotensione, ipertensione, crisi ipertensiva e dolore toracico non cardiaco. Generalmente, i pazienti hanno manifestato una reazione correlata all'infusione durante l'infusione o subito dopo la sua conclusione.

Per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione, i pazienti devono ricevere una premedicazione almeno 30 minuti prima della somministrazione di Rytelo (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali reazioni avverse per almeno un'ora dopo la fine dell'infusione.

Gestire i sintomi delle reazioni correlate all'infusione con terapie di supporto e prendere in considerazione la possibilità di interrompere l'infusione, ridurre la velocità di infusione o sospendere il trattamento, in base alla gravità e alla frequenza delle manifestazioni, come raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità embrio-fetale

Sulla base dei dati ottenuti da animali, Rytelo potrebbe causare danni embrio-fetali se somministrato a donne in gravidanza. La somministrazione di imetelstat a topi e conigli gravidi durante il periodo dell'organogenesi ha provocato mortalità embrio-fetale ad esposizioni materne (AUC) $\geq 3,4$ volte l'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Rytelo e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene 35 mg di sodio (dose per un paziente di 80 kg di peso) per dose, ovvero circa l'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Un'ulteriore quantità di sodio sarà introdotta con la soluzione contenente sodio utilizzata per la preparazione prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). Questo dato deve essere preso in considerazione in relazione all'assunzione totale giornaliera di sodio del paziente proveniente da tutte le fonti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione negli esseri umani (vedere paragrafo 5.2).

Imetelstat *in vitro* è un inibitore di BCRP, OAT1, OATP1B1 e OATP1B3 a concentrazioni simili a quelle raggiunte nel giorno della somministrazione. Il rischio di interazioni, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di un substrato somministrato in concomitanza, si riduce con la rapida diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di imetelstat ed è probabilmente irrilevante nei giorni successivi dell'intervallo tra due dosi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive nelle donne

Prima di iniziare il trattamento con Rytelo le donne in età fertile devono essere sottoposte a un test di gravidanza (vedere paragrafo 4.2).

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Rytelo e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di imetelstat in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato che imetelstat può causare morte embrionale o fetale (vedere paragrafo 5.3). Imetelstat non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se imetelstat sia escreto nel latte materno.

Non esistono dati sulla presenza di imetelstat nel latte materno, sugli effetti nel bambino allattato al seno o sugli effetti sulla produzione di latte. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. A causa del rischio di reazioni avverse nei bambini allattati al seno, le madri devono essere informate della necessità di non allattare durante il trattamento con Rytelo e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei dati ottenuti da animali, imetelstat potrebbe compromettere la fertilità nelle donne in età riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non esistono dati sull'effetto di imetelstat sulla fertilità negli esseri umani.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rytelo potrebbe alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La capacità di reazione durante lo svolgimento di queste attività potrebbe risultare compromessa a causa dei potenziali effetti dell'astenia e delle reazioni correlate all'infusione, come malessere, dolore toracico e crisi ipertensive a seguito del trattamento somministrato (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvisati di usare cautela fino alla risoluzione dei sintomi che compromettono la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con Rytelo sono state trombocitopenia (94%), leucopenia (93%), neutropenia (92%), aspartato aminotransferasi (AST) aumentata (48%), alanina aminotransferasi (ALT) aumentata (42%), fosfatasi alcalina (ALP) aumentata (41%), astenia (26%) e cefalea (16%).

Le reazioni avverse gravi (grado ≥ 3) segnalate più frequentemente sono state neutropenia (69%) e trombocitopenia (63%).

Le reazioni avverse serie segnalate più frequentemente sono state sepsi (1,7%), infezione delle vie urinarie (1,7%), fibrillazione atriale (1,1%), emorragia di varici esofagee (1,1%), sincope (1,1%) e trombocitopenia (1,1%).

La frequenza di interruzioni del trattamento per reazioni avverse è stata del 13%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state trombocitopenia (6,3%) e neutropenia (6,3%).

La frequenza di riduzioni o rinvii della dose per reazioni avverse è stata del 65%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla modifica o all'interruzione della dose sono state neutropenia (51%) e trombocitopenia (45%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano su dati aggregati provenienti da studi clinici condotti su 175 pazienti con MDS a rischio da basso a intermedio-1 e anemia trasfusione-dipendente, recidivanti oppure refrattari o non idonei al trattamento con ESA e trattati con imetelstat alla dose raccomandata. I pazienti sono stati trattati con Rytelo per un periodo mediano di 7,8 mesi.

Le reazioni avverse secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza all'interno di ciascuna classe di sistemi e organi sono riportate di seguito, con le reazioni avverse più frequenti elencate per prime. Le frequenze sono state definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 5: Reazioni avverse nei pazienti con MDS a rischio da basso a intermedio-1 trattati con Rytelo nello studio di Fase II e III MDS3001

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza (tutti i gradi)	Tutti i gradi (N = 175)	Gradi ≥ 3 (N = 175)
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie urinarie ^a	Molto comune	12%	2,3%
	Sepsi ^b	Comune	4,0%	4,0%
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia ^c	Molto comune	94%	63%
	Neutropenia ^c	Molto comune	92%	69%
	Leucopenia ^c	Molto comune	93%	56%
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni correlate a infusione ^d	Comune	8,6%	3,4%
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	16%	1,7%
	Sincope ^e	Comune	4,6%	1,7%
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale ^f	Comune	3,4%	1,1%
Patologie vascolari	Ematoma	Comune	5,7%	0,6%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Comune	5,1%	0
Patologie gastrointestinali	Sanguinamento gastrointestinale ^g	Comune	6,3%	1,7%
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata ^c	Molto comune	48%	2,3%
	Alanina aminotransferasi aumentata ^c	Molto comune	42%	4,0%
	Fosfatasi alcalina aumentata ^c	Molto comune	41%	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune	5,1%	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Comune	6,9%	0
Patologie renali e urinarie	Ematuria	Comune	4,6%	1,1%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia ^h	Molto comune	26%	0,6%

^a Infezione delle vie urinarie include i termini: infezione delle vie urinarie, infezione delle vie urinarie da Escherichia e cistite.

^b Sepsis include i termini: sepsi, sepsi enterococcica, sepsi da Escherichia, sepsi neutropenica e urosepsi.

^c Trombocitopenia (conta delle piastrine diminuita), neutropenia (conta dei neutrofili diminuita), leucopenia (conta leucocitaria diminuita), AST aumentata, ALP aumentata e ALT aumentata si basano su valori di laboratorio.

^d Le reazioni correlate a infusione includono: dolore addominale, dolore addominale superiore, artralgia, astenia, dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico, diarrea, fastidio, dispnea, eritema, rossore, cefalea, iperidrosi, ipertensione, crisi ipertensiva, ipotensione, malattia, malessere, nausea, dolore toracico non cardiaco, edema periferico, eritema palmare, prurito, piressia, dolore spinale, orticaria e vomito. Sono inclusi solo gli eventi considerati associati a reazioni correlate all'infusione.

^e Sincope include i termini: perdita di coscienza, presincope e sincope.

^f Fibrillazione atriale include i termini: fibrillazione atriale e flutter atriale.

^g Sanguinamento gastrointestinale include i termini: emorragia anale, emorragia gastrica, emorragia gastrointestinale, ematochezia, emorragia delle emorroidi, emorragia intestinale, emorragia rettale ed emorragia di varici esofagee.

^h Astenia include i termini: astenia e stanchezza.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Trombocitopenia

La trombocitopenia si è manifestata nel 94,3% dei pazienti in terapia con imetelstat. Le incidenze di trombocitopenia di grado 3 o grado 4 erano pari al 62,9%. Il tempo mediano al primo esordio di eventi di grado ≥ 3 era di 5 settimane (intervallo: 1,7-89,7 settimane). La durata mediana della trombocitopenia per eventi di grado ≥ 3 era di 1,4 settimane (intervallo: 0,1-15,0 settimane) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La trombocitopenia (eventi avversi emergenti dal trattamento di qualsiasi grado) ha comportato una riduzione della dose oppure un rinvio del ciclo di trattamento rispettivamente nel 24,6% e nel 44,6% dei pazienti. Il trattamento è stato sospeso definitivamente nel 6,3% dei pazienti.

Neutropenia

La neutropenia si è manifestata nel 92,0% dei pazienti in terapia con imetelstat. Le incidenze di trombocitopenia di grado 3 o grado 4 erano pari al 69,1%. Il tempo mediano al primo esordio di eventi di grado ≥ 3 era di 4,3 settimane (intervallo: 1,0-118,6 settimane). La durata mediana della neutropenia per eventi di grado ≥ 3 era di 2,0 settimane (intervallo: 0,0-16,7 settimane) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La neutropenia (eventi avversi emergenti dal trattamento di qualsiasi grado) ha comportato una riduzione della dose oppure un rinvio del ciclo di trattamento rispettivamente nel 36,6% e nel 50,3% dei pazienti. Il trattamento è stato sospeso definitivamente nel 6,3% dei pazienti.

Reazioni correlate a infusione

Le reazioni correlate a infusione si sono verificate nell'8,6% dei pazienti in terapia con imetelstat. Le incidenze delle reazioni correlate a infusione di grado 3 o grado 4 erano pari al 3,4%. Il livello di gravità delle reazioni correlate a infusione è stato generalmente lieve o moderato. Le reazioni correlate a infusione più comuni sono state cefalea (3,4%) e dolore dorsale (2,3%). Altre reazioni correlate a infusione degne di nota sono episodi di grado 3 di ipotensione (0,6%), ipertensione (0,6%), crisi ipertensiva (0,6%) e dolore toracico non cardiaco (0,6%). Le reazioni correlate a infusione di solito si sono manifestate durante o poco dopo la fine dell'infusione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Le reazioni correlate a infusione hanno comportato una riduzione della dose o un rinvio del ciclo di trattamento nello 0,6% dei pazienti, oppure l'interruzione temporanea o definitiva dell'infusione nel 5,7% dei pazienti. Il trattamento è stato sospeso definitivamente nello 0,6% dei pazienti.

Patologie epatobiliari

Un aumento dei valori di AST, ALT e ALP si è verificato rispettivamente nel 48,0%, 41,7% e 41,1% dei pazienti in terapia con imetelstat. Le incidenze di eventi di grado 3 o grado 4 erano pari rispettivamente al 2,3%, 4,0% e 0%. Il tempo mediano al primo esordio di eventi di grado ≥ 3 era di 30,4 settimane (intervallo: 25,9-63,1 settimane) per AST aumentata e di 32,0 settimane (intervallo: 1,0-84,1 settimane) per ALT aumentata. La durata mediana degli eventi di grado ≥ 3 era di 1,2 settimane (intervallo: 0,4-2,4 settimane) per AST aumentata e di 1,5 settimane (intervallo: 0,7-4,0 settimane) per ALT aumentata. Gli eventi (eventi avversi non emergenti dal trattamento di qualsiasi grado) hanno comportato un rinvio del ciclo di trattamento nell'1,7% dei pazienti per AST aumentata e nello 0,6% per ALT aumentata. Nessun evento ha portato all'interruzione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio o errata somministrazione (come iniezione per endovena o bolo), i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse ed è necessario fornire adeguate terapie sintomatiche e cure di supporto standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, Altri antineoplastici, codice ATC: L01XX80

Meccanismo d'azione

Imetelstat è un inibitore oligonucleotidico della telomerasi che si lega alla regione stampo della componente a RNA della telomerasi umana (hTR), impedendo il legame con i telomeri.

È risaputo che l'attività della telomerasi e l'espressione dell'RNA della trascrittasi inversa telomerica umana (hTERT) sono significativamente aumentate nelle sindromi mielodisplastiche e nelle cellule progenitrici e staminali maligne. La terapia con imetelstat porta a una riduzione della lunghezza dei telomeri, all'inibizione della proliferazione delle cellule progenitrici e staminali maligne e all'induzione di morte cellulare apoptotica, con una conseguente riduzione del numero di cloni maligni.

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità

Durante il trattamento con imetelstat alla dose raccomandata sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco (ADA) nel 17% dei partecipanti. Non sono state osservate evidenze di un impatto degli ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza; tuttavia, i dati disponibili sono ancora limitati.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di imetelstat è stata valutata in IMerge (MDS3001), uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, condotto su 178 pazienti adulti arruolati affetti da MDS a rischio basso o intermedio-1 secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS) e con dipendenza trasfusionale (necessità di ≥ 4 unità di eritrociti [RBC] per un periodo di 8 settimane nelle 16 settimane precedenti alla randomizzazione). La diagnosi di MDS per l'inclusione nello studio si è basata sulla classificazione OMS del 2008. I pazienti eleggibili non dovevano aver risposto oppure dovevano aver perso la risposta o essere non idonei ad agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), e presentavano una conta assoluta dei neutrofili pari a $1,5 \times 10^9/L$ o superiore e piastrine pari a $75 \times 10^9/L$ o superiore. I pazienti non erano eleggibili se presentavano un'anomalia citogenetica di delezione 5q (del5q) o avevano ricevuto in precedenza un trattamento con lenalidomide o agenti ipometilanti.

I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere, in un rapporto di 2:1, un'infusione endovenosa di imetelstat (n = 118) 7,1 mg/kg oppure di placebo (n = 60), somministrata nell'arco di 2 ore una volta ogni 4 settimane, fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o ritiro dallo studio. La randomizzazione è stata stratificata per precedente carico trasfusionale di RBC e per gruppo di rischio IPSS. Prima della somministrazione, i pazienti hanno ricevuto una premedicazione con un antistaminico e un corticosteroide al fine di mitigare le reazioni correlate all'infusione. I rinvii o le riduzioni della dose in caso di tossicità di grado 3 o grado 4 osservate al momento della somministrazione programmata successiva sono stati valutati secondo le modifiche della dose specificate (vedere paragrafo 4.2). Tutti i pazienti hanno ricevuto cure di supporto, che hanno previsto trasfusioni di RBC.

Dei 178 pazienti arruolati, il 62% era di sesso maschile e l'80% di etnia bianca. L'età mediana era 72 anni (intervallo: 39-87 anni) con il 20% dei pazienti (36/178) < 65 anni, il 47% (84/178) tra ≥ 65 e < 75 anni, e il 33% (58/178) ≥ 75 anni. Un totale di 118 pazienti ha ricevuto imetelstat per un periodo mediano di 7,8 mesi (intervallo: 0,03-32,5 mesi), mentre 59 pazienti hanno ricevuto placebo per un periodo mediano di 6,5 mesi (intervallo: 0,03-26,7 mesi). Il periodo di follow-up mediano è stato di 19,5 mesi (intervallo: 1,4-36,2 mesi) nel gruppo imetelstat e di 17,5 mesi (intervallo: 0,7-34,3 mesi) nel gruppo placebo. Le principali caratteristiche di malattia al basale della popolazione di efficacia sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6: Caratteristiche di malattia al basale dei pazienti con MDS nello studio di Fase III MDS3001

Caratteristiche di malattia	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Tempo dalla diagnosi iniziale		
Mediana in anni	3,5	2,8
Punteggio ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: asintomatici	42 (35,6)	21 (35)
1: sintomatici, totalmente deambulanti	70 (59,3)	39 (65)
2: sintomatici, allettati per meno del 50% della giornata	6 (5,1)	0
Classificazione di rischio IPSS, n (%)		
Basso	80 (67,8)	39 (65)
Intermedio-1	38 (32,2)	21 (35)
Precedente carico trasfusionale di RBC^a, n (%)		
Da 4 a 6 unità	62 (52,5)	33 (55)
> 6 unità	56 (47,5)	27 (45)
Classificazione OMS (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Non specificata	1 (0,8)	0
Eritropoietina (EPO) sierica al basale, n (%)		
≤ 500 mU/mL	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/mL	26 (22)	22 (36,7)
Non specificata	5 (4,2)	2 (3,3)
Uso pregresso di ESA, n (%)		
Sì	108 (91,5)	52 (86,7)
No	10 (8,5)	8 (13,3)

Abbreviazioni: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ESA = agente stimolante l'eritropoiesi; IPSS = International Prognostic Scoring System; MDS = sindromi mielodisplastiche; RS⁺ = con sideroblasti ad anello; RS⁻ = senza sideroblasti ad anello; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità.

^a Il precedente carico trasfusionale di RBC è definito come il numero massimo di unità di RBC trasfuse per un periodo di 8 settimane durante le 16 settimane precedenti alla randomizzazione.

^b La classe RS⁺ include: anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)/citopenia refrattaria con displasia multilineare e ≥ 15% di sideroblasti ad anello (RCMD-RS).

^c La classe RS⁻ include: altro.

L'efficacia è stata determinata in base alla percentuale di pazienti che avevano raggiunto 8 settimane e 24 settimane di indipendenza da trasfusioni di RBC (RBC-TI). La RBC-TI è presentata come l'assenza di una o più trasfusioni di RBC nel corso di 8 settimane consecutive (56 giorni) e nel corso di 24 settimane consecutive (168 giorni) rispettivamente, a prescindere dalle sospensioni del trattamento o dall'uso di terapia antitumorale successiva (strategia basata sulla politica di trattamento). I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia nello studio di Fase III MDS3001

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Percentuale di RBC-TI per ≥ 8 settimane nelle prime 24 settimane ^a		
RBC-TI per ≥ 8 settimane, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
IC al 95% per il tasso di risposta (%) ^b	(22,4-39,7)	(3,8-20,5)
Differenza % (IC al 95%) ^c	20,5 (6,8-31,5)	
valore <i>p</i> ^d	0,002	
Percentuale di RBC-TI per ≥ 24 settimane nelle prime 48 settimane ^a		
RBC-TI per ≥ 24 settimane, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
IC al 95% per il tasso di risposta (%) ^b	(17,9-34,3)	(0,4-11,5)
Differenza % (IC al 95%) ^c	22,1 (10,3-31,5)	
valore <i>p</i> ^d	< 0,001	

IC = intervallo di confidenza; RBC = eritrociti; TI = indipendenza trasfusionale.

^a TI a prescindere da sospensioni del trattamento o dall'uso di terapia antitumorale successive (strategia basata sulla politica di trattamento).

^b IC al 95% per il tasso di risposta basato sull'intervallo di confidenza esatto di Clopper-Pearson.

^c IC al 95% per la differenza basato sul metodo *score* di Wilson.

^d Il valore p è basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per precedente carico trasfusionale di RBC (≤ 6 vs. > 6 unità di RBC) e per gruppo di rischio IPSS (basso vs intermedio-1).

La durata mediana della RBC-TI per ≥ 8 settimane è stata di 51,6 settimane, mentre l'aumento mediano di emoglobina (Hb) durante il periodo di RBC-TI più lungo è stato di 3,55 g/dL nei soggetti con risposta a imetelstat.

L'effetto del trattamento con imetelstat sulla RBC-TI per ≥ 8 settimane è stato omogeneo in tutti i sottogruppi con caratteristiche di malattia clinicamente rilevanti, inclusi i pazienti senza sideroblasti ad anello.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rytelo nel trattamento delle sindromi mielodisplastiche, inclusa la leucemia mielomonocitica giovanile, in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Imetelstat viene somministrato per infusione endovenosa. Non sono stati condotti studi con altre vie di somministrazione.

Nei soggetti con MDS sottoposti a infusione endovenosa di imetelstat 7,1 mg/kg della durata di 2 ore, la media geometrica (coefficiente di variazione [CV] %) della concentrazione massima (C_{max}) plasmatica è stata di 89,5 $\mu\text{g/mL}$ (27,3%) con concentrazioni di picco osservate al termine dell'infusione. In base al valore C_{max} , imetelstat non si accumula tra i cicli di trattamento dopo la somministrazione ogni quattro settimane nei pazienti con MDS.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche umane di imetelstat è stato del 94%.

Biotrasformazione

Imetelstat viene probabilmente metabolizzato in frammenti più piccoli dalle nucleasi all'interno dei tessuti.

Eliminazione

La media geometrica (CV %) dell'emivita apparente per imetelstat nel plasma è di circa 4,9 ore (43,2%) nei pazienti con MDS dopo una dose di 7,1 mg/kg.

Linearità/Non linearità

L'AUC_{0-24h} plasmatica di imetelstat aumenta in modo più che proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 0,4 a 11,0 mg/kg.

Popolazioni speciali

Non sono disponibili dati pertinenti per valutare la farmacocinetica di imetelstat in popolazioni speciali.

Tra i soggetti con MDS che hanno ricevuto imetelstat durante lo studio MDS3001, in base ai test di funzionalità epatica (NCI-ODWG) 31 soggetti hanno presentato anomalie lievi ai test di funzionalità epatica (bilirubina totale $\leq$ ULN e AST $>$ ULN, oppure bilirubina totale da $>1 \times$ a $1,5 \times$ ULN [grado 1] e qualsiasi valore di AST), 17 soggetti hanno presentato anomalie moderate ai test di funzionalità epatica (bilirubina totale da $>1,5 \times$ a $3 \times$ ULN [grado 2] e qualsiasi valore di AST), mentre 2 soggetti hanno presentato anomalie severe ai test di funzionalità epatica (bilirubina totale $>3 \times$ ULN [grado 3] e qualsiasi valore di AST).

In base alla clearance della creatinina (CrCL), 42 soggetti hanno presentato una lieve compromissione renale (CrCL tra 60 e <90 mL/min); 39 soggetti una compromissione renale moderata (CrCL tra 30 e <60 mL/min), mentre in 1 soggetto è stata osservata una compromissione renale severa (CrCL tra 15 e <30 mL/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale

In studi condotti su topi e scimmie, della durata rispettiva di 6 e 9 mesi, sono stati osservati aumenti dose-correlati del peso di fegato e reni. L'analisi al microscopio ha evidenziato alterazioni epatiche da lievi a moderate (focolai cellulari infiammatori, aumento delle cellule di Kupffer, depositi di pigmenti, teleangiectasia) e alterazioni renali (ispessimento mesangiale, glomerulonefrite/sclerosi, depositi interstiziali, emorragia tubulare renale, cilindri proteici). Queste alterazioni si sono risolte completamente o si sono ridotte in termini di gravità dopo un periodo senza trattamento da 8 a 14 settimane. Non sono state osservate alterazioni significative nei parametri della funzionalità epatica o renale. In questi studi, la dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL) nei topi e la dose più elevata senza effetti tossici severi (HNSTD) nelle scimmie sono state identificate come le dosi massime somministrate, che hanno determinato esposizioni rispettivamente fino a 2,4 e 28,1 volte l'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con imetelstat.

Genotossicità

Imetelstat non ha evidenziato un potenziale genotossico negli studi *in vitro* e *in vivo*.

Fertilità

La valutazione degli effetti sugli organi riproduttivi negli studi di tossicità cronica a dosi ripetute indica la possibilità di una compromissione della fertilità femminile. Atrofia endometriale è stata osservata nell'utero di scimmie che hanno ricevuto dosi di 14,1 mg/kg una volta alla settimana per 9 mesi, a un'esposizione media (basata sull'AUC) equivalente a circa 20,0 volte l'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Questo effetto è risultato reversibile dopo un periodo di recupero di 14 settimane.

Non sono state osservate alterazioni macroscopiche o istologiche nei tessuti riproduttivi maschili alle dosi testate in studi di tossicità cronica a dosi ripetute (fino a 18,8 mg/kg nei topi e 14,1 mg/kg nelle scimmie), con esposizioni medie (basate sull'AUC) equivalenti a 2,4 volte (topi) e 28,1 volte (scimmie) l'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Sviluppo embrio-fetale

Negli studi di tossicità dello sviluppo embrio-fetale, imetelstat è stato somministrato a dosi di 4,7, 14,1 o 28,2 mg/kg a topi e conigli gravidi durante il periodo di organogenesi. Imetelstat non è risultato teratogeno e non sono stati rilevati segni di malformazioni fetali nei topi. Nei conigli sono stati osservati aumenti del numero di sternebre fuse alla dose di 28,2 mg/kg, considerata tossica per la madre in base alle riduzioni del peso medio gestazionale. Effetti embrioletali sono stati osservati alla dose di 28,2 mg/kg in entrambe le specie, identificati come una maggiore perdita post-impianto dovuta a un aumento dei riassorbimenti precoci, con una conseguente riduzione del numero di feti vitali e della progenie per animale. Non è stato osservato un aumento significativo delle perdite post-impianto a esposizioni (basate sull'AUC) fino a 1,5 volte (topi) o 13,0 volte (conigli) l'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. L'importanza di questi effetti sugli esseri umani non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio carbonato (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni

Soluzione preparata

Soluzione ricostituita

Usare immediatamente per preparare la soluzione diluita per l'infusione endovenosa.

Soluzione diluita

Usare entro 48 ore se conservata in frigorifero a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (comprende il tempo totale dal momento della ricostituzione fino al termine dell'infusione).

Usare entro 18 ore se conservata a temperatura ambiente da 20 °C a 25 °C (comprende il tempo totale dal momento della ricostituzione fino al termine dell'infusione).

È stata dimostrata la stabilità chimico-fisica della soluzione pronta per l'uso per 48 ore a 2 °C - 8 °C o per 18 ore a 20 °C - 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione della soluzione pronta per l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2 °C - 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale (vedere paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rytelo 47 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è un flaconcino di vetro di Tipo 1 trasparente, da 8 mL, dotato di un tappo in gomma clorobutilica e un sigillo flip-off in alluminio con cappuccio di plastica verde scuro.

Numero di unità posologiche: 1 flaconcino.

Rytelo 188 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è un flaconcino di vetro di Tipo 1 trasparente, da 10 mL, dotato di un tappo in gomma clorobutilica e un sigillo flip-off in alluminio con cappuccio di plastica azzurro scuro.

Numero di unità posologiche: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso.

Istruzioni per la preparazione, somministrazione e manipolazione

Rytelo è una polvere liofilizzata, di colore da bianco a biancastro o leggermente giallo, destinata esclusivamente all'infusione endovenosa e deve essere ricostituita e diluita prima della somministrazione.

Ricostituzione

- Calcolare la dose di Rytelo (mg totali) in base al peso corporeo del paziente (in kg):
Peso corporeo (X kg) × Dose (7,1 mg/kg, tranne nei casi in cui sia giustificata una riduzione della dose a 5,6 mg/kg o 4,4 mg/kg).
- Stabilire il numero di flaconcini di Rytelo necessari. Per ottenere una dose completa potrebbe essere necessario più di un flaconcino. Ogni flaconcino di Rytelo contiene 47 mg o 188 mg.
- Estrarre i flaconcini di Rytelo dal frigorifero. Lasciare i flaconcini a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per 10-15 minuti (ma non oltre 30 minuti) prima della ricostituzione.

- Ricostituire ciascun flaconcino di Rytelo in base alla concentrazione e alle istruzioni riportate di seguito:
 - *Flaconcini di Rytelo contenenti 47 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione*
 Iniettare 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) direttamente nella polvere liofilizzata, in modo da ottenere un volume erogabile di 1,5 mL. La concentrazione finale della soluzione ricostituita sarà pari a 31,4 mg/mL per flaconcino.
 - *Flaconcini di Rytelo contenenti 188 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione*
 Iniettare 6,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) direttamente nella polvere liofilizzata, in modo da ottenere un volume erogabile di 6,0 mL. La concentrazione finale della soluzione ricostituita sarà pari a 31,4 mg/mL per flaconcino.

Ogni flaconcino contiene un'eccedenza di medicinale per compensare la perdita di liquido durante la preparazione e l'estrazione della soluzione ricostituita, in modo da ottenere una concentrazione finale di 31,4 mg/mL, come sopra specificato.

- Far roteare il flaconcino delicatamente, per evitare la formazione di schiuma, fino alla completa ricostituzione della polvere (non superare i 15 minuti). Non agitare.
- Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per escludere la presenza di particolato o alterazioni del colore prima della diluizione. La soluzione ricostituita in ciascun flaconcino deve avere un aspetto da trasparente e leggermente lattiginoso, praticamente privo di contaminanti, particelle e/o particolato visibili. Non usare in presenza di particolato o di alterazioni del colore.
- Usare immediatamente la soluzione ricostituita per preparare la soluzione diluita di Rytelo nella sacca di infusione (vedere paragrafo 6.3).

Diluizione

- Calcolare il volume della soluzione ricostituita necessaria per il paziente, in base al suo peso corporeo.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corporeo (kg)} \times \text{Dose (7,1 mg/kg, tranne nei casi in cui sia giustificata una riduzione della dose a 5,6 mg/kg o 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/mL (concentrazione della soluzione ricostituita)}}$$

- Aggiungere il volume di soluzione ricostituita necessaria in una sacca di infusione contenente 500 mL di soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Eliminare il liquido in eccesso rimasto nel flaconcino e non necessario per ottenere la dose richiesta.
- Capovolgere delicatamente la sacca di infusione almeno 5 volte per assicurarsi che la soluzione ricostituita sia ben miscelata. Non agitare la sacca di infusione prima della somministrazione.

Conservazione della soluzione diluita

- Usare entro 48 ore se conservata in frigorifero a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (comprende il tempo totale dal momento della ricostituzione alla fine dell'infusione), vedere paragrafo 6.3.
- Usare entro 18 ore se conservata a temperatura ambiente da 20 °C a 25 °C (comprende il tempo totale dal momento della ricostituzione alla fine dell'infusione), vedere paragrafo 6.3.

Smaltimento

- Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 marzo 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmaco vigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rytelo 47 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
imetelstat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene imetelstat sodico equivalente a 47 mg di imetelstat. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 31,4 mg di imetelstat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio carbonato e/o acido cloridrico (per la regolazione del pH).
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1894/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rytelo 47 mg polvere per concentrato
imetelstat
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso e.v. dopo ricostituzione e diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

47 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rytelo 188 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
imetelstat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene imetelstat sodico equivalente a 188 mg di imetelstat. Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 31,4 mg di imetelstat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio carbonato e/o acido cloridrico (per la regolazione del pH).
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1894/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rytelo 188 mg polvere per concentrato
imetelstat
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso e.v. dopo ricostituzione e diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

188 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rytelo 47 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Rytelo 188 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione imetelstat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rytelo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Rytelo
3. Come riceverà Rytelo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rytelo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rytelo e a cosa serve

Rytelo è un medicinale che contiene il principio attivo imetelstat. Imetelstat è un tipo di medicinale chiamato "inibitore della telomerasi".

Rytelo viene utilizzato nelle persone adulte con anemia (bassi livelli di globuli rossi) causata da un tipo di tumori chiamati sindromi mielodisplastiche. Serve al trattamento dell'anemia in pazienti che hanno bisogno di trasfusioni di globuli rossi e che non rispondono bene alla terapia a base di eritropoietina (un ormone che stimola la produzione di globuli rossi) o non possono ricevere questa terapia.

Nelle sindromi mielodisplastiche, il midollo osseo non produce un numero sufficiente di cellule sanguigne sane, e nel sangue e/o nel midollo osseo sono presenti delle cellule anomale che non si sviluppano in modo normale. Ciò può causare anemia e indurre una sensazione di stanchezza o mancanza di energia.

Rytelo agisce bloccando una proteina (un enzima chiamato "telomerasi") che favorisce la crescita e la moltiplicazione delle cellule tumorali. In questo modo, la crescita delle cellule tumorali anomale nel midollo osseo viene arrestata, consentendo al midollo osseo di produrre cellule sanguigne sane; ciò potrebbe ridurre la sensazione di stanchezza.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Rytelo

Non prenda Rytelo

- se è allergico a imetelstat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere **prima di ricevere** Rytelo se:

- è una donna in grado di avere figli; vedere “Gravidanza e allattamento” e “Fertilità” al paragrafo 2;
- ha manifestato di recente reazioni come una maggiore facilità a procurarsi dei lividi, sanguinare più del previsto, avere sangue dal naso, trovare sangue nelle urine o nelle feci, o altri segni di sanguinamento;
- presenta segni di infezione come febbre, brividi, malessere o qualsiasi altro segno di infezione.

Il sanguinamento, la comparsa di lividi o la presenza di infezioni sono condizioni che possono peggiorare se il numero di alcuni tipi di cellule sanguigne comincia a diminuire dopo la somministrazione di Rytelo; vedere “Effetti indesiderati seri” al paragrafo 4.

Per tenere sotto controllo il numero delle cellule sanguigne e monitorare l'eventuale presenza di specifici effetti indesiderati, il medico o l'infermiere:

- la sottoporranno a esami del sangue dopo la somministrazione di ogni dose;
- eseguiranno ulteriori esami del sangue ogni settimana dopo la somministrazione delle prime due dosi; e
- potrebbero darle dei medicinali per aiutare a contrastare l'infezione oppure eseguire altri esami del sangue se il numero delle cellule sanguigne rimane basso.

Durante o subito dopo la somministrazione di Rytelo potrebbero verificarsi degli effetti indesiderati chiamati “**reazioni correlate all'infusione**”. Queste reazioni possono essere da lievi a gravi. Per cercare di prevenire queste reazioni le saranno somministrati dei medicinali almeno 30 minuti prima di ricevere Rytelo e lei sarà tenuto sotto stretta osservazione per almeno un'ora dopo.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se lei dovesse manifestare una reazione correlata all'infusione, con segni come: pressione bassa o molto alta; improvvisa mancanza di respiro; mancanza di energia; senso di malessere; mal di testa; nausea; vomito; diarrea; sudorazione insolitamente abbondante; pelle arrossata o pruriginosa; gonfiori; febbre; o dolore in alcune parti del corpo (come torace, stomaco, articolazioni, ossa o schiena); vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”.

Bambini o adolescenti

Rytelo non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è dato sapere se questo medicinale sia sicuro da utilizzare in persone appartenenti a questa fascia di età.

Altri medicinali e Rytelo

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Prima di iniziare la terapia con Rytelo, è importante che informi il medico se è in corso una gravidanza o se sta allattando, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.

- **Gravidanza**

Imetelstat **non è raccomandato** durante la gravidanza e nelle donne in grado di avere figli ma che non usano misure contraccettive.

Alle donne potenzialmente in grado di avere figli si raccomanda l'uso di misure contraccettive (anticoncezionali) efficaci durante il trattamento con Rytelo e per almeno

1 settimana dopo l'ultima dose. Si rivolga al medico o all'infermiere per sapere quali sono le misure contraccettive migliori da usare per lei in modo da evitare una gravidanza. **Informi immediatamente il medico** in caso di gravidanza o se sospetta una gravidanza durante il trattamento con Rytelo. Prima di iniziare il trattamento, il medico o l'infermiere eseguiranno un test per assicurarsi che non sia in corso una gravidanza.

- **Allattamento**

Non è noto se imetelstat sia escreto nel latte materno. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. **Non allattare** durante il trattamento con Rytelo e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Rytelo potrebbe ridurre la fertilità nelle donne. Ciò significa che se lei è una donna potrebbe avere difficoltà a iniziare una gravidanza durante o dopo il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Rytelo potrebbe alterare lievemente la capacità di guidare, andare in bicicletta oppure usare strumenti o macchinari. Non guidi alcun tipo di veicolo, non vada in bicicletta e non usi strumenti o macchinari se avverte stanchezza o debolezza, oppure ha dei sintomi che potrebbero alterare la sua capacità di svolgere queste azioni, fino a quando i sintomi non saranno scomparsi; vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Rytelo contiene sodio

Questo medicinale contiene 35 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per dose (destinata a un paziente di 80 kg di peso). Questo equivale a circa l'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata di sodio con la dieta di un adulto.

3. Come riceverà Rytelo

Rytelo le sarà somministrato da un medico o infermiere esperto nel trattamento delle malattie del sangue.

Come viene somministrato Rytelo

- Questo medicinale viene somministrato in vena sotto forma di infusione (fleboclisi).
- Rytelo viene di solito somministrato per un periodo di 2 ore.
- Questo medicinale viene somministrato ogni 4 settimane.

Quanto Rytelo sarà somministrato

La dose raccomandata è di 7,1 mg di Rytelo per ogni chilogrammo di peso corporeo. Il medico deciderà se questa dose è adatta per lei. In base a come lei reagirà al medicinale, il medico potrà:

- interrompere l'infusione e riavviarla a una velocità inferiore
- rinviare l'infusione, programmandola per un altro giorno
- ridurre il dosaggio
- oppure interrompere il trattamento con Rytelo.

Il medico deciderà per quanto tempo lei riceverà il trattamento con Rytelo.

Medicinali somministrati prima del trattamento con Rytelo

Almeno 30 minuti prima di ogni dose di Rytelo, il medico o l'infermiere le somministreranno dei medicinali per contribuire a ridurre gli effetti indesiderati causati dall'infusione (reazioni correlate

all'infusione); vedere “Avvertenze e precauzioni” al paragrafo 2 e il paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati” per maggiori informazioni.

Se salta una dose

Se perde o rimanda un appuntamento per ricevere una dose di Rytelo, è molto importante fissare un altro appuntamento il prima possibile. Il programma di dosaggio proseguirà quindi come prescritto, ossia ogni 4 settimane.

Se le viene somministrato più Rytelo di quanto deve

Poiché l'infusione sarà somministrata da un operatore medico qualificato e all'interno di una struttura sanitaria, è improbabile che si verifichi un sovradosaggio. Se ciò dovesse verificarsi, sarà tenuto sotto osservazione dal medico o dall'infermiere per la comparsa di effetti indesiderati.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati seri

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se lei dovesse notare uno qualsiasi dei seguenti segni, che indicano un effetto indesiderato serio. **Potrebbe aver bisogno di un trattamento medico urgente.**

Molto comuni: (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Bassi livelli di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
 - che potrebbero comportare i seguenti sintomi: maggiore facilità a procurarsi dei lividi o sanguinare più del previsto, lividi o raccolte di sangue (ematomi), sanguinamento prolungato da un taglio, sangue dal naso, sangue nell'intestino, nelle urine o nelle feci, feci di colore nero.
- Bassi livelli di neutrofili nel sangue (neutropenia)
 - che potrebbero comportare i seguenti sintomi: febbre, tosse, mal di gola, brividi, malessere o qualsiasi altro segno di infezione.

Comuni: (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Reazioni correlate a infusione (alcuni eventi che hanno inizio durante o dopo l'infusione)
 - che possono essere più o meno gravi e comportare uno o più dei seguenti sintomi: pressione bassa o molto alta; improvvisa mancanza di respiro; mancanza di energia; senso di malessere; mal di testa; nausea; vomito; diarrea; sudorazione insolitamente abbondante; pelle arrossata o pruriginosa; gonfiori; febbre; o dolore in alcune parti del corpo (come torace, stomaco, articolazioni, ossa o schiena).
- Un'infezione nel flusso sanguigno (sepsi)

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se lei dovesse manifestare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Molto comuni: (possono interessare più di 1 persona su 10)

- riduzione dei livelli di globuli bianchi (leucopenia) indicata dagli esami del sangue
- debolezza o sensazione generalizzata di mancanza di forza o energia (astenia)
- stanchezza (affaticamento)
- mal di testa
- infezione delle vie urinarie
- aumento dei livelli degli enzimi epatici, indicato dagli esami del sangue.

Comuni: (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- dolore alle articolazioni
- pelle pruriginosa o sensazione di prurito
- svenimenti
- battito cardiaco irregolare o eccessivamente veloce (fibrillazione atriale o flutter atriale).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rytelo

Rytelo sarà conservato dagli operatori sanitari in ospedale o in ambulatorio. Le informazioni relative alla conservazione sono le seguenti:

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad./EXP.
- Flaconcino non aperto: conservare in frigorifero (a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). Non congelare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rytelo

- Il principio attivo è imetelstat. Ogni flaconcino contiene imetelstat sodico equivalente a 47 mg o a 188 mg di imetelstat. Dopo la ricostituzione, ogni millilitro della soluzione contiene 31,4 mg/mL di imetelstat.
- Gli altri eccipienti sono sodio carbonato e/o acido cloridrico (per la regolazione del pH); vedere "Rytelo contiene sodio" al paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Rytelo e contenuto della confezione

Rytelo è una polvere per concentrato, di colore da bianco a biancastro o leggermente giallo, per soluzione per infusione (polvere per concentrato). Rytelo è fornito in flaconcini monodose contenenti 47 mg o 188 mg di imetelstat.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è stampata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo Scad./EXP.

Istruzioni per la preparazione, somministrazione e manipolazione

Il numero di flaconcini usati per una singola dose dipende dal peso del paziente.

Rytelo è una polvere liofilizzata, di colore da bianco a biancastro o leggermente giallo, destinata esclusivamente all'infusione endovenosa e deve essere ricostituita e diluita prima della somministrazione.

Premedicazione e monitoraggio delle reazioni correlate all'infusione

Prima di ogni dose di Rytelo deve essere somministrata una premedicazione per prevenire o ridurre potenziali reazioni correlate all'infusione. I pazienti devono ricevere una premedicazione con difenidramina (25-50 mg) e idrocortisone (100-200 mg), o equivalenti, almeno 30 minuti prima della somministrazione di Rytelo.

I pazienti devono essere monitorati per l'eventuale comparsa di reazioni avverse per almeno un'ora dopo la fine dell'infusione. Vedere i paragrafi 4.2 e 4.4 dell'RCP per la gestione dei sintomi.

Ricostituzione

- Calcolare la dose di Rytelo (mg totali) in base al peso corporeo del paziente (in kg):
Peso corporeo (X kg × **Dose** (7,1 mg/kg, tranne nei casi in cui sia giustificata una riduzione della dose a 5,6 mg/kg o 4,4 mg/kg).
- Stabilire il numero di flaconcini di Rytelo necessari. Per ottenere una dose completa potrebbe essere necessario più di un flaconcino. Ogni flaconcino di Rytelo contiene 47 mg o 188 mg.
- Estrarre i flaconcini di Rytelo dal frigorifero. Lasciare i flaconcini a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per 10-15 minuti (ma non oltre 30 minuti) prima della ricostituzione.

- Ricostituire ciascun flaconcino di Rytelo in base alla concentrazione e alle istruzioni riportate di seguito:
 - *Flaconcini di Rytelo contenenti 47 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione*
 Iniettare 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) direttamente nella polvere liofilizzata, in modo da ottenere un volume erogabile di 1,5 mL. La concentrazione finale della soluzione ricostituita sarà pari a 31,4 mg/mL per flaconcino.
 - *Flaconcini di Rytelo contenenti 188 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione*
 Iniettare 6,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) direttamente nella polvere liofilizzata, in modo da ottenere un volume erogabile di 6,0 mL. La concentrazione finale della soluzione ricostituita sarà pari a 31,4 mg/mL per flaconcino.

Ogni flaconcino contiene un'eccedenza di medicinale per compensare la perdita di liquido durante la preparazione e l'estrazione della soluzione ricostituita, in modo da ottenere una concentrazione finale di 31,4 mg/mL, come sopra specificato.

- Far roteare ogni flaconcino delicatamente, per evitare la formazione di schiuma, fino alla completa ricostituzione della polvere (non superare i 15 minuti). Non agitare.
- Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per escludere la presenza di particolato o alterazioni del colore prima della diluizione. La soluzione ricostituita in ciascun flaconcino deve avere un aspetto da trasparente e leggermente lattiginoso, praticamente privo di contaminanti, particelle e/o particolato visibili. Non usare in presenza di particolato o di alterazioni del colore.
- Usare immediatamente la soluzione ricostituita per preparare la soluzione diluita di Rytelo nella sacca di infusione.

Diluizione

- Calcolare il volume della soluzione ricostituita necessaria per il paziente, in base al suo peso corporeo.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corporeo (kg)} \times \text{Dose (7,1 mg/kg, tranne nei casi in cui sia giustificata una riduzione della dose a 5,6 mg/kg o 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/mL (concentrazione della soluzione ricostituita)}}$$

- Aggiungere il volume di soluzione ricostituita necessaria in una sacca di infusione contenente 500 mL di soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Eliminare il liquido in eccesso rimasto nel flaconcino e non necessario per ottenere la dose richiesta.
- Capovolgere delicatamente la sacca di infusione almeno 5 volte per assicurarsi che la soluzione ricostituita sia ben miscelata. Non agitare la sacca di infusione prima della somministrazione.

Conservazione della soluzione diluita

- Usare entro 48 ore se conservata in frigorifero tra 2 °C e 8 °C (comprende il tempo totale dal momento della ricostituzione alla fine dell'infusione).
- Usare entro 18 ore se conservata a temperatura ambiente da 20 °C a 25 °C (comprende il tempo totale dal momento della ricostituzione alla fine dell'infusione).
- È stata dimostrata la stabilità chimico-fisica della soluzione pronta per l'uso per 48 ore tra 2 °C e 8 °C o per 18 ore tra 20 °C e 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione della soluzione pronta per l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e

di norma non dovrebbero superare le 24 ore tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni di asepsi controllate e validate.

Modo di somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita per infusione endovenosa per un periodo di 2 ore (ossia a 250 mL/h). Non somministrare per iniezione endovenosa o in bolo.
- Per velocità di infusioni ridotte, eventualmente necessarie a seguito di reazioni correlate all'infusione, vedere più avanti o consultare il paragrafo 4.2, Tabella 3 dell'RCP.

Modifiche della velocità di somministrazione in caso di reazioni correlate all'infusione

Reazione avversa	Grado di gravità^a	Manifestazione	Modifica del trattamento
Reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP)	Grado 2 o 3	Prima e seconda	• Interrompere l'infusione fino alla risoluzione delle reazioni avverse o a una riduzione della loro intensità al grado 1^a • Ricominciare la somministrazione al 50% della velocità di infusione utilizzata prima della comparsa delle reazioni avverse (ossia 125 mL/h)

^a Grado 1: lieve; grado 2: moderato; grado 3: severo

Smaltimento

- Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.