

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rytelo 47 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Rytelo 188 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Rytelo 47 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih imetelstat sodium ekwivalenti għal 47 mg imetelstat.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL tas-soluzzjoni jkun fiha 31.4 mg imetelstat.

Rytelo 188 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih imetelstat sodium ekwivalenti għal 188 mg imetelstat.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL tas-soluzzjoni jkun fiha 31.4 mg imetelstat.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab lajofilizzat minn abjad sa abjad maħmuġ jew kemxejn isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rytelo huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'anemija dipendenti fuq l-għoti ta' trasfużjonijiet minhabba sindromi majelodisplastiki (MDS, *myelodysplastic syndromes*) ta' riskju baxx ħafna, baxx jew intermedju mingħajr anormalità ċitogenetika ta' delezzjoni iżolata ta' 5q (non-del 5q) u li ma kellhomx rispons sodisfaċenti għal terapija bbażata fuq l-eritropojetina jew mhumx eliġibbli għaliha (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Rytelo għandu jingħata u jiġi mmonitorjat taħt is-superviżjoni ta' tobba u professjonisti tal-kura tas-saħħa li għandhom esperjenza fil-mard ematoloġiku u t-trattament tiegħu.

Huwa rrakkomandat li jittiehed l-għadd shiħ taċ-ċelloli tad-demmi u li jsiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel l-għoti ta' kull doża. Barra minn hekk, huwa rrakkomandat li l-għadd taċ-ċelloli tad-demmi jittiehed kull gimgħa wara l-ewwel żewġ dożi (ara sezzjoni 4.4).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jsirilhom test tat-tqala qabel ma tingħata l-ewwel doża ta' Rytelo (ara sezzjoni 4.6).

Pożologija

Id-doża rakkomandata ta' Rytelo hija 7.1 mg/kg piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vini darba kull 4 ġimgħat. Rytelo għandu jitwaqqaf jekk il-pazjenti ma jesperjenzawx tnaqqis fil-piż ta' trasfużjoni ta' ċelloli homor tad-demem (RBC, *red blood cell*) wara 24 ġimgħa tat-trattament (6 doži) jew jekk isseħħ tossiċità inaċċettabbli fi kwalunkwe hin.

Premedikazzjoni għal reazzjonijiet potenzjali relatati mal-infużjoni

Il-pazjenti għandhom jiġu premedikati b' diphenhydramine (25 sa 50 mg) u hydrocortisone (100 sa 200 mg), jew ekwivalenti, mill-inqas 30 minuta qabel l-ġħoti ta' doża ta' Rytelo. Il-premedikazzjoni għandha tingħata qabel kwalunkwe doża ta' Rytelo, biex jiġu evitati jew imnaqqsa reazzjonijiet potenzjali relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Modifiki fid-doża

Id-doži mnaqqsa rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi kollha ta' Grad 3 u Grad 4 jinsabu f' Tabella 1.

Il-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 u Grad 4 tista' tkun teħtieġ dewmien fid-doża, tnaqqis fid-doża, jew waqfien tat-trattament u huma ppreżentati f' Tabella 2, Tabella 3 u Tabella 4. It-trattament b' Rytelo għandu jitwaqqaf b' mod permanenti jekk il-pazjent ma jkunx jista' jittollera l-inqas livell tad-doża ta' 4.4 mg/kg.

Tabella 1: Id-doži mnaqqsa rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi kollha ta' Grad 3 u Grad 4

Tnaqqis fid-doża	Doża attwali	Doża mnaqqsa
L-ewwel tnaqqis fid-doża	7.1 mg/kg	5.6 mg/kg
It-tieni tnaqqis fid-doża	5.6 mg/kg	4.4 mg/kg

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi ta' Grad 3 u Grad 4

Ittardja l-ġħoti ta' Rytelo jekk l-għadd assolut tan-newtrofili jkun inqas minn $1.0 \times 10^9/L$ jew il-plejtlits ikunu inqas minn $50 \times 10^9/L$. Immodifika d-doża kif deskritt f' Tabella 2.

Tabella 2: Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet ematoloġiċi avversi ta' Grad 3 u Grad 4

Reazzjoni avversa	Grad ta' severità ^{a, b}	Okkorrenza	Modifika tat-trattament
Tromboċitopenija (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	Grad 3	L-ewwel	• Ittardja t-trattament sakemm il-plejtlits ikunu $\geq 50 \times 10^9/L$ • Erga' ibda fl-istess livell tad-doża
		It-tieni u t-tielet	• Ittardja t-trattament sakemm il-plejtlits ikunu $\geq 50 \times 10^9/L$ • Erga' ibda fl-livell wiehed inqas tad-doża
	Grad 4	L-ewwel u t-tieni	• Ittardja t-trattament sakemm il-plejtlits ikunu $\geq 50 \times 10^9/L$ • Erga' ibda fl-livell wiehed inqas tad-doża
Newtropenija (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	Grad 3	L-ewwel	• Ittardja t-trattament sakemm l-għadd assolut tan-newtrofili jkun $\geq 1.0 \times 10^9/L$ • Erga' ibda fl-istess livell tad-doża
		It-tieni u t-tielet	• Ittardja t-trattament sakemm l-għadd assolut tan-newtrofili jkun $\geq 1.0 \times 10^9/L$ • Erga' ibda fl-livell wiehed inqas tad-doża
	Grad 4	L-ewwel u t-tieni	• Ittardja t-trattament sakemm l-għadd assolut tan-newtrofili jkun $\geq 1.0 \times 10^9/L$ • Erga' ibda fl-livell wiehed inqas tad-doża

^a Severità bbażata fuq il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) skont l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI, *National Cancer Institute*), verżjoni 4.03.

^b Grad 3: sever; Grad 4: ta' theddida għall-hajja

Reazzjonijiet avversi li mhumiex ematoloġiċi

Il-modifiki fl-għoti tad-doża għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma deskritti f' Tabella 3.

Tabella 3: Modifiki fl-ghoti tad-doża għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjoni avversa	Grad ta' severità ^{a, b}	Okkorrenza	Modifika tat-trattament
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	Grad 2 jew 3	L-ewwel u t-tieni	• Interrompi l-infużjoni sakemm jgħaddu jew l-intensità tar-reazzjonijiet avversi tonqos għal Grad 1^b • Erga' ibda l-infużjoni b'50% tar-rata tal-infużjoni mogħtija qabel ir-reazzjonijiet avversi (jigifieri, 125 mL/siegħa).
		It-tielet	• Għall-Grad 2, waqqaf l-infużjoni. Tista' terġa' tidda fl-ghoti tad-doża li jmiss • Għall-Grad 3, waqqaf it-trattament
	Grad 4	L-ewwel	• Waqqaf l-infużjoni • Agħti kura ta' appoġġ kif meħtieġ u waqqaf it-trattament

^a Severità bbażata fuq is-CTCAE skont l-NCI għal avvenimenti avversi, verżjoni 4.03.

^b Grad 1: ħafif; Grad 2: moderat, Grad 3: sever, Grad 4: ta' theddida għall-ħajja

Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi ohra għall-medicina, inklużi testijiet elevati tal-funzjoni tal-fwied, huma deskritti f'Tabella 4.

Tabella 4: Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi

Reazzjoni avversa	Grad ta' severità ^{a, b}	Okkorrenza	Modifika tat-trattament
Reazzjonijiet avversi ohra għall-medicina inkluż testijiet tal-funzjoni tal-fwied elevati (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew 4	L-ewwel u t-tieni	• Ittardja t-trattament sakemm ir-reazzjonijiet avversi jkunu ta' Grad 1^b jew fil-Grad tal-linja bażi • Erga' ibda fl-livell wieħed inqas tad-doża

^a Is-severità hija bbażata fuq is-CTCAE skont l-NCI għal avvenimenti avversi, verżjoni 4.03.

^b Grad 1: ħafif; Grad 3: sever; Grad 4: ta' theddida għall-ħajja

Doži maqbużin

F'każ li tinqabeż doża skedata, il-pazjent għandu jingħata Rytelo mill-aktar fis possibbli u d-dożaġġ jitkompla kif preskritt b'perjodu ta' 4 ġimgħat bejn id-doži.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhumieħ meħtieġa aġġustamenti fid-doża f'pazjenti anzjani (età ta' ≥ 65 sena).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (tneħħija tal-kreatinina [CrCL, *creatinine clearance*] 30 sa < 90 mL/min). M'hemmx biżżejjed data f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL 15 sa < 30 mL/min) jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju biex issostni rakkomandazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied minn ftit sa moderatament anormali (bilirubin totali $\leq$ limitu ta' fuq tan-normal [ULN, *upper limit of normal*] u aspartate aminotransferase [AST] $>$ ULN jew bilirubin totali $> 1 \times$ sa $1.5 \times$ ULN (Grad 1) u kwalunkwe AST) jew (bilirubina totali $> 1.5 \times$ sa $3 \times$ ULN (Grad 2) u kwalunkwe AST). M'hemmx biżżejjed *data* f'pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied anormali ħafna (bilirubina totali $> 3 \times$ ULN (Grad 3) u kwalunkwe AST) biex issostni rakkomandazzjoni ta' doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rytelo fit-tfal u l-adolexxenti b'età minn 28 jum sa inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Rytelo f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 28 jum.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rytelo huwa għal użu għal ġol-vini.

Rytelo huwa pprovdut għal użu ta' darba biss.

Rytelo għandu jiġi rikostitwit u dilwit bl-użu ta' teknika asettika taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa qabel ma jingħata bħala infużjoni għal ġol-vini.

Agħti l-infużjoni għal ġol-vini fuq perjodu ta' sagħtejn (jiġifieri, 250 mL/sieġha). Għal rati mnaqqsa tal-infużjoni li jistgħu jkunu meħtieġa minħabba reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, ara Tabella 3 f'sezzjoni 4.2. Tagħtiha bħala push jew bolus għal ġol-vina.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tromboċitopenija

Tromboċitopenija giet irrappurtata waqt trattament b'Rytelo, inkluż tromboċitopenija ta' Grad 3 jew Grad 4 ġdida jew li sejra għall-aġar (ara sezzjoni 4.8). L-għadd shiħ taċ-ċelloli tad-demmm għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' Rytelo, ta' kull ġimgħa wara l-ghoti tal-ewwel żewġ doži, u għal kwalunkwe każ ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 jew Grad 4 jew kif indikat klinikament. Pazjenti bi tromboċitopenija ta' Grad 3 jew Grad 4 għandhom jiġu mmonitorjati għal avvenimenti ta' ħruġ ta' demmm bħala prekawzjoni. Il-ħtieġa għal trasfużjonijiet tal-plejtlits għandha tiġi evalwata skont kif meħtieġ klinikament. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw kull sinjal jew sintomu ta' tbenġil jew ħruġ ta' demmm immedjatament. Id-doża li jmiss għandha tiġi ttardjata u terġa' tinbeda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa kif rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Newtropsenija

Newtropsenija giet irrappurtata waqt trattament b'Rytelo, inkluż newtropsenija ta' Grad 3 jew Grad 4 ġdida jew li sejra għall-aġar (ara sezzjoni 4.8), u tista' sseħħ newtropsenija bid-deni. L-għadd shiħ taċ-ċelloli tad-demmm għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' Rytelo, ta' kull ġimgħa wara l-ghoti tal-ewwel żewġ doži, u għal kwalunkwe każ ta' newtropsenija ta' Grad 3 jew Grad 4. Pazjenti

b'newtropenija ta' Grad 3 jew Grad 4 għandhom jiġu mmonitorjati għal infezzjonijiet, inkluż sepsis bħala prekawzjoni. Fatturi li jstimulaw il-kolonji tal-granuloċiti u terapiji antiinfettivi għandhom jingħataw kif indikat klinikament. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw kull sinjal jew sintomu ta' newtropenija, bħal deni jew infezzjoni immedjatement. Id-doża li jmiss għandha tiġi ttardjata u terġa' tinbeda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsas kif rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġew irrappurtati waqt it-trattament b'Rytelo u kienu ġeneralment ta' severita' hafifa jew moderata (ara sezzjoni 4.8). L-aktar sintomi komuni kienu wġiġh ta' ras u wġiġh fid-dahar. Reazzjonijiet avversi notevoli oħra kienu pressjoni baxxa ta' Grad 3, pressjoni għolja, kriżi ipertensiva, u wġiġh fis-sider mhux kardijaku. Il-pazjenti ġeneralment esperjenzaw reazzjoni relatata mal-infużjoni waqt jew ftit wara t-tmiem tal-infużjoni.

Il-pazjenti għandhom jirċievu premedikazzjoni mill-inqas 30 minuta qabel l-ġħoti tad-doża ta' Rytelo biex jitnaqqas ir-riskju li jesperjenzaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi għal mill-inqas siegħa wara li tkun tlestiet l-infużjoni.

Immaniġġja s-sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni b'kura ta' appoġġ u kkunsidra li tinterrampi l-infużjoni, tnaqqas ir-rata tal-infużjoni, jew twaqqaf it-trattament abbażi tas-severità u l-frekwenza tal-okkorrenza kif rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità embrijufetali

Abbażi ta' dawn is-sejbiet fl-annimali, Rytelo jista' jikkawża ħsara lill-embrijun u lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. L-ġħoti ta' imetelstat lil ġrieden u fniek tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi rriżulta f'mortalità embrijufetali f'esponimenti materni (AUC , *area under the curve*) ≥ 3.4 darbiet l-esponiment fil-bniedem fid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv matul it-trattament b'Rytelo u sa mill-inqas ġimgha wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 35 mg sodium (id-doża ta' pazjent li jiżen 80 kg) f'kull doża jew madwar 1.8% tal-ammont massimu rakkomandat mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Sodium addizzjonali se jiġi introdott permezz ta' soluzzjoni bis-sodium li tintuża għall-preparazzjoni għall-ġħoti (ara sezzjoni 6.6). Dan għandu jiġi kkunsidrat fir-rigward tal-konsum totali ta' sodium mill-pazjent mis-sorsi kollha ta' kuljum.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni fil-bniedem (ara sezzjoni 5.2).

In vitro imetelstat huwa inibitur ta' BCRP, OAT1, OATP1B1 u OATP1B3 f'konċentrazzjonijiet simili għal dawk li jintlaħqu fil-jum tal-ġħoti ta' imetelstat. Ir-riskju għal xi interazzjoni, li tikkawża zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrat mogħti fl-istess waqt, jonqos hekk kif il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' imetelstat jonqsu malajr u x'aktarx mhux rilevanti fil-jiem ta' wara l-intervall tad-doża.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettivi fin-nisa

L-istat tat-tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda t-trattament b'Rytelo (ara sezzjoni 4.2).

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Rytelo u sa mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' imetelstat f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew li imetelstat jista' jikkawża telf tal-embrijun jew tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Imetelstat mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk imetelstat jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

M'hemm l-ebda informazzjoni rigward il-preżenza ta' imetelstat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, l-effetti fuq tarbija li qed tiġi mreda, jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi fi tfal li qegħdin jiġu mreddgħin, l-ommijiet għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux waqt it-trattament b'Rytelo u għal perjodu ta' ġimgħa wara l-aħħar doża.

Fertilità

Abbażi ta' sejbiet f'annimali, imetelstat jista' jfjixkel il-fertilità f'nisa li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda *data* mill-bnedmin disponibbli dwar l-effett ta' imetelstat fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rytelo jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-hila li tirreagixxi meta tkun qed tagħmel dawn l-attivitajiet tista' tonqos minhabba l-effetti potenzjali ta' astenja u reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, bħal telqa, uġigh fis-sider, u kriżi ipertensiva wara l-għoti tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti sakemm kwalunkwe sintomu li jaffettwa l-hila tagħhom li jsuqu jew iħaddmu magni jkun għadda.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni b'Rytelo kienu tromboċitopenija (94%), lewkopenija (93%), newtopenija (92%), żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) (48%), żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) (42%), żieda fl-alkaline phosphatase (ALP) (41%), astenja (26%) u wġigh ta' ras (16%).

L-aktar reazzjonijiet avversi severi rrappurtati b'mod komuni ($\text{Grad} \geq 3$) kienu newtopenija (69%) u tromboċitopenija (63%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrappurtati b'mod komuni kienu sepsis (1.7%), infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina (1.7%), fibrillazzjoni atrijali (1.1%), emorragija minn variċi fl-esofagu (1.1%), sinkope (1.1%), u tromboċitopenija (1.1%).

Il-frekwenza ta' twaqqif tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kienet 13%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu tromboċitopenija (6.3%) u newtopenija (6.3%).

Il-frekwenza ta' tnaqqis fid-doża jew dewmien tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi kienet 65%. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal modifika jew interuzzjoni fid-doża kienu newtopenija (51%), u tromboċitopenija (45%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq *data* miġbura mill-provi kliniċi f' 175 pazjent b'MDS ta' riskju baxx għal intermedju-1, anemija dipendenti fuq l-ġhoti ta' trasfużjonijiet u kienu jew irkadew jew refrattarji għal trattament ESA, jew ineligibbli għalih, u ttrattati b'imetelstat fid-doża rakkomandata. Il-pazjenti kienu ttrattati b'Rytelo għal medjan ta' 7.8 xhur.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont il-klassifika tas-sistema tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza f'kull klassifikazzjoni tas-sistema tal-organi, bl-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti mnizzla l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'MDS ta' riskju baxx ghal intermedju-1 ttrattati b'Rytelo fl-istudju MDS3001 ta' Fazi 2 u 3

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza (il-grad i kollha)	Il-grad i kollha (N = 175)	Gradi ≥ 3 (N = 175)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina ^a	Komuni ħafna	12%	2.3%
	Sepsis ^b	Komuni	4.0%	4.0%
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija ^c	Komuni ħafna	94%	63%
	Newtopenija ^c	Komuni ħafna	92%	69%
	Lewkopenija ^c	Komuni ħafna	93%	56%
Disturbi fis-sistema immunitarja	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ^d	Komuni	8.6%	3.4%
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni ħafna	16%	1.7%
	Sinkope ^e	Komuni	4.6%	1.7%
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni atrijali ^f	Komuni	3.4%	1.1%
Disturbi vaskulari	Ematoma	Komuni	5.7%	0.6%
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Epistassi	Komuni	5.1%	0
Disturbi gastro-intestinali	Ħruġ ta' demem gastrointestinali ^g	Komuni	6.3%	1.7%
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda f'aspartate aminotransferase ^c	Komuni ħafna	48%	2.3%
	Żieda f'alanine aminotransferase ^c	Komuni ħafna	42%	4.0%
	Żieda f'alkaline phosphatase ^c	Komuni ħafna	41%	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk tal-ġilda	Komuni	5.1%	0
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġija	Komuni	6.9%	0
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Ematurja	Komuni	4.6%	1.1%
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja ^h	Komuni ħafna	26%	0.6%

^aInfezzjoni fil-passaġġ tal-awrina tinkludi infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina minn *Escherichia*, u ċistite.

^bSepsis tinkludi sepsis, sepsis enterokokkali, sepsis *escherichia*, sepsis newtopenika, u urosepsis.

^cTromboċitopenija (tnaqqs fl-ghadd tal-plejtlits), newtopenija (tnaqqs fl-ghadd tan-newtrofili), lewkopenija (tnaqqs fl-ghadd tač-čelloli bojod tad-demem), žieda fl-AST, žieda fl-ALP, u žieda fl-ALT huma bbażati fuq il-valuri tal-laboratorju.

^dReazzjonijiet relatati mal-infużjoni jinkludu wġigh addominali, uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, artralġija, astenja, uġigh fid-dahar, uġigh fl-ghadam, uġigh fis-sider, dijarea, skumdità, dispnea, eritema, fwawar, uġigh ta' ras, iperidrozi, pressjoni għolja, križi ipertensiva, pressjoni baxxa, thossok ħażin, telqa, dardir, uġigh fis-sider mhux kardijaku, edema periferali, eritema palmari, ħakk, deni, uġigh fis-sinsla tad-dahar, urtikarja, u rimettar. Huma inkluzi biss avvenimenti meqjusa relatati ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

^eSinkope tinkludi telf tas-sensi, presinkope u sinkope.

^fFibrillazzjoni atrijali tinkludi fibrillazzjoni atrijali u flutter atrijali.

^gĦruġ ta' demem gastrointestinali jinkludi emorraġija anali, emorraġija gastrika, emorraġija gastrointestinali, ematokeżja, emorraġija emorrojđali, emorraġija intestinali, emorraġija mir-rektum u emorraġija minn variċi fl-esofagu.

^hAstenja tinkludi astenja u għeja.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tromboċitopenija

Tromboċitopenija seħhet f'94.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu imetelstat. L-inċidenzi ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 jew Grad 4 kienu 62.9%. Iż-żmien medjan għall-ewwel darba li seħhew avvenimenti ta' $\geq$ Grad 3 kien 5 (medda: 1.7, 89.7) ġimgħat. It-tul medjan ta' tromboċitopenija għal avvenimenti ta' $\geq$ Grad 3 kien 1.4 (medda: 0.1, 15.0) ġimgħat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tromboċitopenija (avvenimenti avversi ta' kwalunkwe Grad li kienu ġejjin mit-trattament) wasslet għal tnaqqis fid-doża jew ittardjar taċ-ċiklu f'24.6% u 44.6% tal-pazjenti, rispettivament. It-trattament twaqqaf b'mod permanenti f'6.3% tal-pazjenti.

Newtropsenija

Newtropsenija seħhet f'92.0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu imetelstat. L-inċidenzi ta' newtropsenija ta' Grad 3 jew Grad 4 kienu 69.1%. Iż-żmien medjan għall-ewwel darba li seħhew avvenimenti ta' $\geq$ Grad 3 kien 4.3 (medda: 1.0, 118.6) ġimgħat. It-tul medjan ta' newtropsenija għal avvenimenti ta' $\geq$ Grad 3 kien 2.0 (medda: 0.0, 16.7) ġimgħat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Newtropsenija (avvenimenti avversi ta' kwalunkwe Grad li kienu ġejjin mit-trattament) wasslet għal tnaqqis fid-doża jew ittardjar taċ-ċiklu f'36.6% u 50.3% tal-pazjenti, rispettivament. It-trattament twaqqaf b'mod permanenti f'6.3% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Seħhew reazzjonijiet avversi relatati mal-infużjoni fi 8.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu imetelstat. L-inċidenzi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' Grad 3 jew Grad 4 kienu 3.4%. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu ġeneralment ta' severità hafifa jew moderata. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni l-aktar komuni kienu wġiġh ta' ras (3.4%) u wġiġh fid-dahar (2.3%). Reazzjonijiet notevoli oħra relatati mal-infużjoni kienu avvenimenti ta' Grad 3 ta' pressjoni baxxa (0.6%), pressjoni għolja (0.6%), kriżi ipertensiva (0.6%), u wġiġh fis-sider mhux kardijaku (0.6%). Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġeneralment seħhew matul jew ftit wara t-tmiem tal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni wasslu għal tnaqqis fid-doża jew ittardjar taċ-ċiklu f'0.6% tal-pazjenti jew f'interruzzjoni temporanja jew il-waqfien tal-infużjoni f'5.7% tal-pazjenti. It-trattament twaqqaf b'mod permanenti f'0.6% tal-pazjenti.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Żieda fl-AST, żieda fl-ALT u żieda fl-ALP seħhew f'48.0%, 41.7% u 41.1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu imetelstat, rispettivament. L-inċidenzi ta' avvenimenti ta' Grad 3 jew Grad 4 kienu 2.3%, 4.0%, u 0%, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-ewwel darba li seħhew avvenimenti ta' Grad $\geq$ 3 kien 30.4 (medda: 25.9, 63.1) ġimgħat għal żieda fl-AST u 32.0 (medda: 1.0, 84.1) ġimgħat għal żieda fl-ALT. It-tul medjan ta' avvenimenti ta' Grad $\geq$ 3 kien 1.2 (medda: 0.4, 2.4) ġimgħat għal żieda fl-AST u 1.5 (medda: 0.7, 4.0) ġimgħat għal żieda fl-ALT. L-avvenimenti (avvenimenti avversi ta' kwalunkwe Grad li kienu ġejjin mit-trattament) wasslu għal ittardjar taċ-ċiklu f'1.7% tal-pazjenti għal żieda fl-AST u 0.6% għal żieda fl-ALT. L-ebda avveniment ma wassal għat-twaqqif tat-trattament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva jew għoti mhux korrett (bħal push jew bolus għal ġol-vini), il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jingħata trattament sintomatiku xieraq u kura standard ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, Aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX80

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Imetelstat huwa inibitur ta' oligonucleotide telomerase li jintrabat mar-reġjun tat-template tal-komponent RNA tat-telomerase tal-bniedem (hTR, *human telomerase*), li jipprevjeni l-irbit tat-telomeri.

L-attività tat-telomerase u l-espressjoni tal-RNA tat-telomerase reverse transcriptase (hTERT, *human telomerase reverse transcriptase*) tal-bniedem huma magħrufa li jiżiedu b'mod sinifikanti f'MDS u ċelloli staminali u proġenitriċi malinni. It-trattament b'imetelstat iwassal għal tnaqqis fit-tul tat-telomeri, inibizzjoni tal-proliferazzjoni ta' ċelloli staminali u proġenitriċi malinni u l-induzzjoni ta' mewt apoptotiku ta' ċelloli li jwassal għal tnaqqis fi kloni malinni.

Effetti farmakodinamiċi

Immunogenicità

Waqit it-trattament b'imetelstat fid-doża rakkomandata, antikorpi kontra l-medicina (ADA, *anti-drug antibodies*) ġew identifikati fi 17% tal-partekipanti. Ma giet osservata l-ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà, madankollu, id-data għadha limitata.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' imetelstat giet evalwata fil-prova IMerge (MDS3001), prova multicentrika ta' Fażi 3, b'għażla każwali tal-pazjenti, double-blind, u kkontrollata bi placebo f'178 pazjent adult irreġistrati b'MDS ta' riskju baxx jew intermedju-1 skont is-Sistema Internazzjonali ta' Punteggi Pronjostiċi (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) li kienu dipendenti fuq l-għoti ta' trasfużjonijiet (kienu jehtieġu ≥ 4 unitajiet ta' ċelloli ħomor tad-dem (RBC, *red blood cells*) fuq perjodu ta' 8 ġimgħat matul is-16-il ġimgħa ta' qabel l-għażla każwali). Id-dijanjożi ta' MDS għall-inkluzjoni kienet ibbażata fuq il-klassifikazzjoni WHO 2008. Il-pazjenti eligibbli kienu mehtieġa li jkunu ma rrispondewx jew tilfu r-rispons għal jew ikunu ineligibbli għal aġenti li jstimulaw l-eritropojeżi (ESAs, *erythropoiesis-stimulating agents*); u kellhom għadd assolut ta' newtrofili ta' $1.5 \times 10^9/L$ jew akbar u plejtlits $75 \times 10^9/L$ jew akbar. Il-pazjenti kienu ineligibbli jekk kellhom anormalità ċitogenetika ta' delezzjoni 5q (del5q) jew irċewew trattament minn qabel b'lenalidomide jew aġenti ipometilanti.

Il-partekipanti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu infużjoni għal ġol-vini ta' imetelstat (n = 118) 7.1 mg/kg jew placebo (n = 60) mogħtija fuq perjodu ta' saġhtejn darba kull 4 ġimgħat sa progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli, jew irtirar mill-istudju. L-għażla każwali kienet stratifikata skont il-piż ta' trasfużjonijiet preċedenti ta' RBCs u skont il-grupp ta' riskju tal-IPSS. Il-pazjenti ġew ittrattati minn qabel b'anti-istaminiku u kortikosteroidi qabel id-dożaġġ biex jittaffew ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Ittardjar tad-doża jew tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet ta' Grad 3 jew Grad 4 osservati fil-hin tad-doża ppjanata li jmiss ġew evalwati skont il-modifiki

tad-doża speċifikati (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti kollha rċewew kura ta' appoġġ, li kienet tinkludi trasfużjonijiet ta' RBCs.

Mill-178 pazjent irregistrati, 62% kienu rġiel, u 80% Bojod. L-età medjana kienet ta' 72 sena (medda: 39 sa 87 sena) b'20% (36/178) tal-pazjenti < 65, 47% (84/178) ≥ 65 sa < 75, u 33% (58/178) ≥ 75 sena. Total ta' 118-il pazjent irċewew imetelstat għal medjan ta' 7.8 xhur (medda: 0.03 sa 32.5 xhur) u 59 individwu ġew segwiti għal medjan ta' 6.5 xhur (medda: 0.03 sa 26.7 xhur). Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 19.5 xhur (medda: 1.4 sa 36.2) fil-grupp ta' imetelstat u 17.5 xhur (medda: 0.7 sa 34.3) fil-grupp tal-placebo. Il-karatteristiċi ewlenin tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-effikaċja huma murija f'Tabella 6.

Tabella 6: Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ta' pazjenti b'MDS fl-istudju ta' Fażi 3 MDS3001

Karatteristiċi tal-marda	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Żmien mid-dijanjożi oriġinali		
Medjan tas-snin	3.5	2.8
Punteġġ ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: Mingħajr sintomi	42 (35.6)	21 (35)
1: Sintomatiċi kompletament ambulatorji	70 (59.3)	39 (65)
2: Sintomatiċi fis-sodda inqas minn 50% tal-ġurnata	6 (5.1)	0
Klassifikazzjoni tar-riskju tal-IPSS, n (%)		
Baxx	80 (67.8)	39 (65)
Intermedju-1	38 (32.2)	21 (35)
Piż ta' trasfużjonijiet ta' RBCs preċedenti^a, n (%)		
4 sa 6 unitajiet	62 (52.5)	33 (55)
> 6 unitajiet	56 (47.5)	27 (45)
Klassifikazzjoni tad-WHO (2008), n (%)		
RS ^{+b}	73 (61.9)	37 (61.7)
RS ^{-c}	44 (37.3)	23 (38.3)
Nieqes	1 (0.8)	0
Eritropojetin (EPO) fis-serum fil-linja bażi, n (%)		
≤ 500 mU/mL	87 (73.7)	36 (60)
> 500 mU/mL	26 (22)	22 (36.7)
Nieqes	5 (4.2)	2 (3.3)
Użu preċedenti ta' ESA, n (%)		
Iva	108 (91.5)	52 (86.7)
Le	10 (8.5)	8 (13.3)

Taqsiriet: ECOG = Grupp Koperattiv tal-Lvant dwar l-Onkoloġija, (*Eastern cooperative oncology group*); ESA = aġent li jstimula l-eritropojeżi, (*erythropoiesis-stimulating agent*); IPSS = Sistema Internazzjonali ta' Punteġġi Pronjożtiċi, (*International Prognostic Scoring System*); MDS = Sindromi majelodisplastiki, (*Myelodysplastic syndromes*); RS⁺ = pożittiv għar-ring sideroblasts (*ring sideroblast positive*); RS⁻ = negattiv għar-ring sideroblasts (*ring sideroblast negative*); WHO = l-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (*World Health Organization*).

^a Il-piż ta' trasfużjonijiet preċedenti ta' RBCs huwa definit bħala n-numru massimu ta' unitajiet ta' RBCs trasfużi fuq perjodu ta' 8 ġimgħat matul is-16-il ġimgħa ta' qabel l-għażla każwali.

^b RS⁺ jinkludi: anemija refrattarja b'ring sideroblasts (RARS, (*refractory anaemia with ring sideroblast*))/ċitopenija refrattarja b'displazja ta' aktar minn tip 1 ta' ċelloli tad-demem (*multilineage dysplasia*) u ≥ 15% ta' ringed sideroblasts (RCMD-RS, (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts*)).

^c RS-jinkludi: oħrajn.

L-effikaċja giet stabbilita abbażi tal-proporzjon ta' pazjenti li kisbu indipendenza mit-trasfużjonijiet ta' ċelloli ħomor tad-demem (RBC-TI) ta' 8 ġimgħat u 24 ġimgħa. RBC-TI huwa ppreżentat bħala n-nuqqas ta' trasfużjoni(jiet) ta' RBCs matul kwalunkwe perjodu konsekuttiv ta' 8 ġimgħat (56 jum), u matul kwalunkwe perjodu konsekuttiv ta' 24 ġimgħa (168 jum), rispettivament, irrispettivament

mit-twaqqif tat-trattament jew l-użu ta' terapija sussegwenti kontra l-kanċer (strategija ta' politika ta' trattament). Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġburin fil-qosor f'Tabella 7.

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju ta' Fażi 3 MDS3001

	Imetelstat (N = 118)	Plaċebo (N = 60)
Rata ta' RBC TI ≥ 8 ġimghat fl-Ewwel 24 ġimgha ^a		
RBC TI ta' ≥ 8 ġimghat, n (%)	36 (30.5)	6 (10.0)
CI ta' 95% għar-rata ta' rispons (%) ^b	(22.4, 39.7)	(3.8, 20.5)
% Differenza (CI ta' 95%) ^c	20.5 (6.8, 31.5)	
Valur- <i>p</i> ^d	0.002	
Rata ta' RBC TI ta' ≥ 24 ġimgha ^a fl-Ewwel 48 ġimgha ^a		
RBC TI ta' ≥ 24 ġimgha, n (%)	30 (25.4)	2 (3.3)
CI ta' 95% għar-rata ta' rispons (%) ^b	(17.9, 34.3)	(0.4, 11.5)
% Differenza (CI ta' 95%) ^c	22.1 (10.3, 31.5)	
Valur- <i>p</i> ^d	< 0.001	

CI = intervall ta' kunfidenza; RBC = ċelloli ħomor tad-demem; TI = indipendenza mit-trasfużjonijiet.

^a TI irrISPettivament mit-twaqqif tat-trattament jew l-użu ta' terapija sussegwenti kontra l-kanċer (strategija ta' politika ta' trattament).

^b Is-CI ta' 95% għar-rata ta' rispons ibbażata fuq l-intervall ta' kunfidenza Exact Clopper-Pearson.

^c Is-CI ta' 95% għad-differenza ibbażata fuq il-metodu Wilson Score.

^d Il-valur-*p* huwa bbażat fuq it-test Cochran Mantel-Haenszel stratifikat skont il-piż ta' trasfużjonijiet preċedenti ta' RBCs ($\leq$ 6 vs $>$ 6 unitajiet RBCs) u l-grupp ta' riskju tal-IPSS (baxx vs. intermedju-1).

It-tul medjan ta' RBC TI $\geq$ 8 ġimghat kien 51.6 ġimghat u ż-żieda medjana fl-emoglobina (Hb) matul l-itwal perjodu ta' RBC TI kienet 3.55 g/dL f'dawk li rrispondew għal imetelstat.

L-effett tat-trattament ta' imetelstat fuq RBC-TI $\geq$ 8 ġimghat kien konsistenti f'kull sottogrupp tal-karatteristiċi tal-marda klinikament rilevanti, inkluż f'pazjenti mingħajr *ring sideroblasts*.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Rytelo f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' sindromi majelodisplastiki, inkluża lewkimja majelomonoċitika ġuvenili (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Imetelstat jingħata bħala infużjoni għal ġol-vini. Ma twettaq l-ebda studju dwar modijiet oħra ta' mnejn jingħata.

F'individwi b'MDS li kienu qed jirċievu infużjoni għal ġol-vini ta' 7.1 mg/kg imetelstat fuq perjodu ta' sagħtejn, il-medja ġeometrika (koeffiċjent tal-varjazzjoni [CV, *coefficient of variation*] %) tal-konċentrazzjoni massima (*C*_{max}) fil-plażma kienet 89.5 mcg/mL (27.3%) bl-ogħla konċentrazzjonijiet osservati fit-tmiem tal-infużjoni. Abbażi tas-*C*_{max}, imetelstat ma jakkumulax bejn iċ-ċikli tat-trattament wara kull doża fuq erba' ġimghat f'pazjenti b'MDS.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' imetelstat mal-proteini tal-plażma fil-bniedem kien 94%.

Bijotrasformazzjoni

Imetelstat x'aktarx li jiġi metabolizzat minn nucleases fit-tessuti għal frammenti iżgħar.

Eliminazzjoni

Il-medja geometrika (CV%) tal-half-life apparenti għal imetelstat fil-plażma hija madwar 4.9 sigħat (43.2%) f'pazjenti b'MDS wara doża ta' 7.1 mg/kg.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-AUC_{0-24h} ta' imetelstat fil-plażma tiżdied b'mod aktar minn wieħed proporzjonali għad-doża fil-medda ta' doži ta' 0.4 sa 11.0 mg/kg.

Popolazzjonijiet speċjali

M'hemm l-ebda *data* rilevanti disponibbli għall-evalwazzjoni tal-farmakokinetika ta' imetelstat f'popolazzjonijiet speċjali.

Fost l-individwi b'MDS, li rċewew imetelstat waqt l-Istudju MDS3001, ibbażat fuq test tal-funzjoni tal-fwied (NCI-ODWG), 31 individwu kellhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied kemxejn anormali (bilirubin totali $\leq$ ULN u AST $>$ ULN, jew bilirubin totali $> 1 \times$ sa $1.5 \times$ ULN (Grad 1) u kwalunkwe AST), 17-il individwu kellhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied moderatament anormali (bilirubin totali $> 1.5 \times$ sa $3 \times$ ULN (Grad 2) u kwalunkwe AST) u 2 individwi kellhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied anormali ħafna (bilirubina totali $> 3 \times$ ULN (Grad 3) u kwalunkwe AST).

Abbażi tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCL), 42 individwu kellhom indeboliment tal-kliewi ħafif (CrCL 60 sa < 90 mL/min), 39 individwu kellhom indeboliment tal-kliewi moderat (CrCL 30 sa < 60 mL/min), u individwu wieħed kellu indeboliment tal-kliewi sever (CrCL 15 sa < 30 mL/min).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Fi studji ta' 6 xhur fuq ġrieden u ta' 9 xhur fuq xadini, ġew osservati żidiet fil-piżijiet tal-fwied u tal-kliewi relatati mad-doża. Analizi mikroskopika wriet bidliet ħfief għal moderati fil-fwied (punti fokali ta' ċelloli infjammatorji, żidiet fiċ-ċelloli Kupffer, depożizzjoni ta' pigment, telangjektasija) u bidliet fil-kliewi (thaxxin mesanġjali, glomerulonefrite/sklerożi, depożizzjoni interstizjali, emorragija tubulari renali, casts ta' proteini). Dawn il-bidliet ġew irkuprati għal kollox jew naqqsu fis-severità tagħhom wara l-perjodu ta' 8 ġimgħat sa 14-il ġimgħa mingħajr trattament. Ma kien hemm l-ebda tibdil sinifikanti fil-parametri tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi. F'dawn l-istudji, il-livell ta' ebda effett avvers osservat (NOAEL, *no observed adverse effect level*) fil-ġrieden u l-oghla doża mhux severament tossika (HNSTD, *highest non-severely toxic dose*) fix-xadini ġew identifikati bħala l-oghla doži mogħtija, li pproduċew esponimenti li kienu sa 2.4 u 28.1 darba, rispettivament, tal-esponiment fil-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

Karċinogeniċità

Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'imetelstat.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Imetelstat ma weriex potenzjal għal effett tossiku fuq il-ġeni fi studji *in vitro* u *in vivo*.

Fertilità

Il-valutazzjoni tal-effetti fuq l-organi riproduttivi fi studji ta' effett tossiku kroniku minn doži ripetuti tindika l-potenzjal għal indeboliment tal-fertilità fin-nisa. Atrofija endometrijali tal-utru kienet

osservata f' xadini li ngħataw 14.1 mg/kg darba fil-gimgha għal 9 xhur, b'esponiment medju (ibbażat fuq l-AUC) li huwa madwar 20.0 darba l-esponiment fil-bniedem fid-doża klinika rakkomandata. Dan l-effett kien reversibbli wara perjodu ta' rkupru ta' 14-il gimgha.

Ma kien osservat l-ebda tibdil makroskopiku jew istologiku għat-tessuti riproduttivi maskili fi kwalunkwe doża ttestjata fi studji dwar l-effett tossiku kroniku minn doži ripetuti (sa 18.8 mg/kg fil-ġrieden u 14.1 mg/kg fix-xadini), b'esponimenti medji (ibbażati fuq l-AUC) li huma 2.4 darbiet (ġrieden) u 28.1 darba (xadini) l-esponiment fil-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

Żvilupp embrijufetali

Fi studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp embrijufetali, ingħataw doži ta' imetelstat ta' 4.7, 14.1 jew 28.2 mg/kg lil ġrieden u fniek tqal matul il-perjodu tal-organogenezi. Imetelstat ma kienx teratoġeniku, u ma kien hemm l-ebda evidenza ta' xi malformazzjoni tal-fetu fil-ġrieden. Żidiet fi sternebrae magħqudin flimkien ġew innutati f' doża ta' 28.2 mg/kg fil-fnief, doża kkunsidrata bħala tossika għall-omm abbażi ta' tnaqqis fil-piż medju tal-ġisem tat-tqala. Effetti letali għall-embrijuni ġew osservati f' doża ta' 28.2 mg/kg fiż-żewġ speċi, innutati bħala zieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni minhabba zieda fir-riassorbimenti bikrija, li rriżulta fi tnaqqis fil-feti vijabbli u fid-daqs tal-boton għal kull animal. Ma kinitx osservata zieda sinifikanti fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni f'esponimenti (ibbażati fuq l-AUC) sa 1.5 darbiet (ġrieden) jew 13.0-il darba (fnief) tal-esponiment fil-bniedem fid-doża klinika rakkomandata. Mhix magħrufa r-rilevanza ta' dawn l-effetti fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium carbonate (għall-aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

4 snin

Soluzzjoni ppreparata

Soluzzjoni rikostitwita

Uża immedjatament biex tipprepara s-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni għal gol-vini.

Soluzzjoni dilwita

Uża fi żmien 48 siegħa meta tinhażen fi frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C (jinkludi l-hin totali mill-hin tar-rikostituzzjoni sat-tlestija tal-infużjoni).

Uża fi żmien 18-il siegħa meta tinhażen f'temperatura tal-kamra ta' 20 °C sa 25 °C (jinkludi l-hin totali mill-hin tar-rikostituzzjoni sat-tlestija tal-infużjoni).

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew għal 18-il siegħa f'temperatura ta' 20 °C sa 25 °C. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża

minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux saru f'kundizzjonijiet asettiċi vvalidati.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C).
Tagħmlux fi friża.

Għall-kondizzjonijiet ta-ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Rytelo 47 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa kunjett tal-ħġieġ ċar tat-Tip 1 ta' 8 mL b'tapp tal-gomma chlorobutyl u sigill flip-off tal-aluminju b'tapp tal-plastik aħdar skur. Daqs tal-pakkett: Kunjett wiehed.

Rytelo 188 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa kunjett tal-ħġieġ ċar tat-Tip 1 ta' 10 mL b'tapp tal-gomma chlorobutyl u sigill flip-off tal-aluminju b'tapp tal-plastik royal blu. Daqs tal-pakkett: Kunjett wiehed.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Għal użu ta' darba biss.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni, l-għoti u l-immaniġġar

Rytelo huwa pprovdut bħala trab lajofilizzat minn abjad sa abjad maħmuġ jew kemxejn isfar għal infużjoni għal ġol-vini biss u għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l-għoti.

Rikostituzzjoni

- Ikkalkula d-doża ta' Rytelo (mg totali) abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent (kg):
Piż tal-Ġisem (X kg) × Doża (7.1 mg/kg, sakemm it-tnaqqis fid-doża sa 5.6 mg/kg jew 4.4 mg/kg ma jkunx iġġustifikat).
- Iddetermina n-numru ta' kunjetti ta' Rytelo meħtieġa. Jista' jkun hemm bżonn ta' aktar minn kunjett wiehed għal doża shiha. Kull kunjett ta' Rytelo fih 47 mg jew 188 mg.
- Nehhi l-kunjetti ta' Rytelo mill-friġġ. Halli l-kunjetti joqogħdu għal 10 minuti sa 15-il minuta (mhux aktar minn 30 minuta) biex jishnu għat-temperatura tal-kamra ta' 20 °C sa 25 °C qabel ir-rikostituzzjoni.
- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Rytelo skont il-qawwa u l-istruzzjonijiet speċifikati hawn taħt:
 - *Kunjetti ta' Rytelo li fihom 47 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*
Injetta 1.8 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) direttament fuq it-trab lajofilizzat għal volum li jista' jingħata ta' 1.5 mL.
Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni rikostitwita se tkun 31.4 mg/mL għal kull kunjett.
 - *Kunjetti ta' Rytelo li fihom 188 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*
Injetta 6.3 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) direttament fuq it-trab lajofilizzat għal volum li jista' jingħata ta' 6.0 mL.
Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni rikostitwita se tkun 31.4 mg/mL għal kull kunjett.

Kull kunjett fih volum żejjed biex ipatti għat-telf ta' likwidu waqt il-preparazzjoni u l-estrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita, u jirriżulta fil-konċentrazzjoni finali ta' 31.4 mg/mL speċifikata hawn fuq.

- Dawwar kull kunjett bil-mod biex tevita li tiffirma r-ragħwa sakemm it-trab ikun rikostitwit għalkollox (mhux aktar minn 15-il minuta). Thawdux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita viżwalment għal frak u tibdil ta' kulur qabel id-dilwizzjoni. Is-soluzzjoni rikostitwita f'kull kunjett għandha tidher bħala soluzzjoni ċara għal kemxejn imċajpra, essenzjalment hielsa minn kontaminanti viżibbli, partiċelli u /jew frak kbir. Tużax jekk il-kulur ikun inbidel jew ikun hemm xi frak.
- Uża s-soluzzjoni rikostitwita immedjatament biex tipprepara s-soluzzjoni dilwita ta' Rytelo fil-borża tal-infużjoni (ara sezzjoni 6.3).

Dilwizzjoni

- Ikkalkula l-volum tas-soluzzjoni rikostitwita meħtieġa għall-pazjent abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent.

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Piż tal-ġisem (kg)} \times \text{Doża (7.1 mg/kg, sakemm it-tnaqqis fid-doża sa 5.6 mg/kg jew 4.4 mg/kg ma jkunx iġġustifikat)}}{31.4 \text{ mg/mL (koncentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita)}}$$

- Ma' borża tal-infużjoni ta' 500 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' sodium chloride, žid il-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni. Armi kwalunkwe likwidu żejjed li jkun fadal fil-kunjett(i) u li mhux meħtieġ biex tinkiseb id-doża meħtieġa.
- Aqleb il-borża tal-infużjoni bil-mod għal mill-inqas 5 darbiet biex tiżgura li s-soluzzjoni rikostitwita tkun thalltet sew. Thawwadx il-borża tal-infużjoni qabel l-ġhoti.

Hażna tas-soluzzjoni ddilwita

- Uża fi żmien 48 siegħa meta tinħażen fi frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C (jinkludi l-ħin totali mill-ħin tar-rikostituzzjoni sat-tlestija tal-infużjoni) ara sezzjoni 6.3.
- Uża fi żmien 18-il siegħa meta tinħażen f'temperatura tal-kamra ta' 20 °C sa 25 °C (jinkludi l-ħin totali mill-ħin tar-rikostituzzjoni sat-tlestija tal-infużjoni) ara sezzjoni 6.3.

Rimi

- L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Marzu 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL AWTORIZZAZZJONI GHAT TQEGHID FIS SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TALAWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS SUQ

Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rytelo 47 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
imetelstat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih imetelstat sodium ekwivalenti għal 47 mg imetelstat. Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' soluzzjoni jkun fiha 31.4 mg imetelstat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: sodium carbonate u/jew hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fi friża.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1894/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Rytelo 47 mg trab għal konċentrat
imetelstat
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għal użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

47 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rytelo 188 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
imetelstat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih imetelstat sodium ekwivalenti għal 188 mg imetelstat. Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL tas-soluzzjoni jkun fiha 31.4 mg imetelstat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: sodium carbonate u/jew hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fi friża.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1894/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Rytelo 188 mg trab għal konċentrat
imetelstat
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għal użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

188 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rytelo 47 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Rytelo 188 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni imetelstat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rytelo u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Rytelo
3. Kif ser tinghata Rytelo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rytelo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rytelo u għalxiex jintuza

Rytelo huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva imetelstat. Imetelstat huwa tip ta' mediċina msejja "inibitur tat-telomerase".

Rytelo jintuza f'adulti b'anemija (livelli baxxi ta' ċelloli ħomor tad-demm) ikkawżata minn sindromi majelodisplastiki (MDS, *myelodysplastic syndromes*), tip ta' kanċer. Jintuza biex jitratta l-anemija f'pazjenti li jkunu jeħtieġu trasfużjonijiet ta' ċelloli ħomor tad-demm u li ma jirrispondux tajjeb għal, jew ma jistgħux jirċievu, terapija bbażata fuq l-eritropojetina (ormon li jstimula l-produzzjoni ta' ċelloli ħomor tad-demm).

F'MDS il-mudullun ma jagħmilx biżżejjed ċelloli tad-demm b'saħħithom u jkun hemm ċelloli anormali fid-demm u/jew fil-mudullun li ma jiżviluppawx kif suppost. Dan jista' jirriżulta f'anemija u jgħiegħlek tħossok għajjen jew bla enerġija.

Rytelo jaħdem billi jimblokka enzima (proteina) msejja "telomerase" li tgħin liċ-ċelloli tal-kanċer jikbru u jinqasmu. Dan iwaqqaf it-tkabbir ta' ċelloli anormali tal-kanċer fil-mudullun u jippermetti li l-mudullun tiegħek jipproduċi ċelloli tad-demm normali, li b'hekk jista' jkun li tħossok inqas għajjen.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Rytelo

Tihux Rytelo

- jekk inti allergiku għal imetelstat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek **qabel tinghata** Rytelo jekk:

- inti mara li tista' tohroġ tqila – ara “Tqala u treddigh” u “Fertilità” f’sezzjoni 2.
- reċentement kellek reazzjonijiet bħal li titbengel aktar faċilment, ħruġ ta’ demm aktar milli mistenni, ħruġ ta’ demm mill-imnieher, demm fl-awrina jew fl-ippurġar, jew kwalunkwe sinjal ieħor ta’ ħruġ ta’ demm.
- għandek sinjali ta’ xi infezzjoni bħal deni, tertir ta’ bard, thossok ma tiflaħx, jew kwalunkwe sinjal ieħor ta’ infezzjoni.

Il-kondizzjonijiet tal-ħruġ ta’ demm, tbengil jew infezzjoni jistgħu jmorru għall-aġar jekk ċerti tipi taċ-ċelloli tad-demm tiegħek jibdew jonqsu wara li tkun irċievejt Rytelo – ara “Effetti sekondarji serji” f’sezzjoni 4

Biex iżomm kontroll tal-għadd taċ-ċelloli tad-demm tiegħek u jimmonitorjak għal effetti sekondarji speċifiċi, it-tabib jew l-infermier tiegħek ser:

- jagħmel testijiet tad-demm qabel kull doża,
- jagħmel testijiet tad-demm addizzjonali kull ġimgħa wara l-ewwel żewġ dożi tiegħek, u
- jista’ jagħtik mediċini li jgħinu fil-ġlieda kontra l-infezzjoni jew jagħmlu aktar ċelloli tad-demm jekk l-għadd taċ-ċelloli tad-demm tiegħek ikun baxx.

Effetti sekondarji msejja **“reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni”** jistgħu jseħhu waqt jew ftit wara li tinghata Rytelo. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu minn hfief għal severi. Biex tgħin tevita dawn ir-reazzjonijiet, ser tinghata mediċini mill-inqas 30 minuta qabel tirċievi Rytelo u se tiġi mmonitorjat mill-qrib għal mill-inqas siegħa wara.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta’ reazzjoni relatata mal-infuzjoni li jinkludu: pressjoni baxxa jew għolja hafna; qtugħ ta’ nifs f’daqqa; nuqqas ta’ enerġija; ma thossokx tajjeb; uġiġħ ta’ ras; thossok imqalla (dardir); rimettar; dijarea; għaraq qawwi mhux tas-soltu; ħakk jew ħmura fil-ġilda; nefħa; deni; jew uġiġħ f’xi partijiet tal-ġisem (bħal uġiġħ fis-sider, fl-istonku, fil-ġogi, fid-dahar jew fl-għadam) – ara wkoll sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”.

Tfal jew adolexxenti

Rytelo m’għandux jinghata lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Dan minhabba li mhuwiex magħruf jekk il-mediċina hijiex sigura sabiex tintuża f’dan il-grupp ta’ etajiet.

Mediċini oħra u Rytelo

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh

Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija qabel tibda Rytelo.

- **Tqala**
Imetelstat **mhuwiex rakkomandat** waqt it-tqala u f’nisa li jista’ jkollhom it-tfal imma li mhumix jużaw kontraċettiv.

Huwa rrakkomandat li nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv (kontroll tat-twelid) effettiv waqt it-trattament b’Rytelo u sa mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek dwar l-aħħar kontraċettiv li għandek tuża biex tevita t-tqala. **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tohroġ tqila jew taħseb li inti tqila waqt it-trattament b’Rytelo. It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jiċċekkja li m’intix tqila b’test qabel tibda t-trattament.

- **Treddigh**

Mhux maghruf jekk imetelstat jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż. **It-treddigh għandu jieqaf** waqt it-trattament b'Rytelo – u għal ġimgħa wara l-aħħar doża.

Fertilità

Rytelo jista' jnaqqas il-fertilità fin-nisa. Dan ifisser li jekk inti mara, tista' ssibha diffiċli biex toħroġ tqila waqt jew wara t-trattament b'din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rytelo jista' jkollu effett zghir fuq il-hila tiegħek biex issuq, tmur bir-rota jew li thaddem għodod jew magni. M'għandekx issuq, tmur bir-rota jew thaddem għodod jew magni jekk thossok għajjen jew bla saħħa jew għandek xi sintomi li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li tagħmel dawn l-affarijiet sakemm is-sintomi jkunu għaddew – ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”.

Rytelo fih is-sodium

Din il-medicina fiha 35 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuza mal-ikel) f'kull doża (id-doża ta' pazjent li jiżen 80 kg). Dan huwa ekwivalenti għal 1.8% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif ser tinghata Rytelo

Rytelo ser jingħatalek minn tabib jew infermier b'esperjenza fit-trattament ta' mard tad-demem.

Kif tinghata Rytelo

- Il-medicina tingħatalek fil-vina bħala infużjoni (drip).
- Rytelo normalment jingħata fuq perjodu ta' sagħtejn.
- Din il-medicina tingħata kull 4 ġimgħat.

Kemm ser tinghata Rytelo

Id-doża rakkomandata hija ta' 7.1 mg Rytelo għal kull kilogramma tal-piż tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk id-doża hijiex tajba għalik. Skont kif tirreagixxi għall-medicina, it-tabib tiegħek jista':

- jinterrompi l-infużjoni u jerga' jibdiha aktar bil-mod
- jipposponi li jagħtik l-infużjoni u jiskedaha għal ġurnata oħra
- inaqqaslek id-doża
- jew iwaqqaf it-trattament b'Rytelo.

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi għal kemm żmien għandek tingħata t-trattament b'Rytelo.

Mediċini li jingħataw qabel it-trattament b'Rytelo

Mill-inqas 30 minuta qabel kull doża ta' Rytelo, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħtuk mediċini biex jgħinu jnaqqsu l-effetti sekondarji kkawżati mill-infużjoni (reazzjonijiet relatati mal-infużjoni) – ara sezzjoni 2 “Twissijiet u prekawzjonijiet” u sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli” għal aktar informazzjoni.

Jekk tinsa tiehu doża

Jekk taqbez jew tipposponi appuntament għal doża ta' Rytelo, huwa importanti ħafna li tagħmel appuntament ieħor kemm jista' jkun malajr. L-iskeda tad-dożagġ imbagħad tkompli tkun kif ordnat mit-tabib – kull 4 ġimgħat.

Jekk tinghata Rytelo aktar milli suppost

Peress li l-infuzjoni se tinghatalek minn professjonisti mediċi mharrġa f'faċilità tal-kura tas-saħħa, fit huwa probabbli li ssehh doża eċċessiva. Jekk jiġri hekk, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjawk għal effetti sekondarji.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mis-sinjali tal-effetti sekondarji serji li ġejjin. **Jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku urġenti.**

Komuni hafna: (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm (trombocitopenija)
 - li jistgħu jinkludu s-sintomi li ġejjin: titbenġel aktar faċilment jew ħruġ ta' demm aktar milli mistenni, tbengila jew ġabra ta' demm (ematoma), ħruġ ta' demm fit-tul minn xi qasma, ħruġ ta' demm mill-immieher, demm fl-imsaren, fl-awrina jew fl-ippurgar jew ippurgar iswed.
- Livelli baxxi ta' newtrofili fid-demmm (newtopenija)
 - li jistgħu jinkludu s-sintomi li ġejjin: deni, sogħla, uġiġħ fil-grizmejn, tertir ta' bard, thossok ma tiflaħx, jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' infezzjoni.

Komuni: (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (xi avvenimenti li jibdew waqt jew wara l-infuzjoni)
 - li jistgħu jkunu serji jew le u li jistgħu jinkludu wiehed jew aktar minn dawn li ġejjin: pressjoni baxxa jew għolja hafna; qtugħ ta' nifs f'daqqa; nuqqas ta' enerġija; ma thossokx tajjeb; uġiġħ ta' ras; dardir jew thossok imqalla; rimettar; dijarea; għaraq qawwi mhux tas-soltu; ħakk jew ħmura fil-ġilda; nefħa; deni; jew uġiġħ f'xi partijiet tal-ġisem (bhal uġiġħ fis-sider, fl-istonku, fil-ġogi, fid-dahar jew fl-għadam).
- Infezzjoni fid-demmm (sepsis)

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin.

Komuni hafna: (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tnaqqis fil-livelli ta' ċelloli bojod tad-demmm (lewkopenija) – jidher fit-testijiet tad-demmm
- debbulizza jew sensazzjoni ġenerali ta' nuqqas ta' enerġija jew saħħa (astenja)
- għeja (thossok għajjen)
- uġiġħ ta' ras
- infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied – tidher fit-testijiet tad-demmm

Komuni: (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġiġħ fil-ġogi
- ħakk fil-ġilda jew ħakk
- ħass ħazin
- taħbit tal-qalb irregolari jew mgħaġġel b'mod anormali (fibrillazzjoni atriġali jew flutter atriġali).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Rytelo

Rytelo se jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew klinika. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS.
- Kunjett mhux miftuħ: Ahžen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fi friża.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rytelo

- Is-sustanza attiva hija imetelstat. Kull kunjett fih imetelstat sodium ekwivalenti għal 47 mg jew 188 mg ta' imetelstat. Wara r-rikostituzzjoni, kull millilitru tas-soluzzjoni jkun fiha 31.4 mg/mL imetelstat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma sodium carbonate u/jew hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) – ara sezzjoni 2, "Rytelo fih is-sodium".

Kif jidher Rytelo u l-kontenut tal-pakkett

Rytelo huwa trab minn abjad sa abjad maħmuġ jew kemxejn isfar għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat). Rytelo huwa fornut f'kunjett ta' doża waħda li jkun fih 47 mg jew 188 mg ta' imetelstat.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Tużax dan il-prodott mediċinali wara d-data ta' meta jiskadi li hija stampata fuq it-tikketta tal-kunjett u fuq il-kartuna wara JIS.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni, l-ġħoti u l-immaniġġjar

In-numru ta' kunjetti użati għal doża waħda jiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

Rytelo huwa pprovdut bħala trab lajofilizzat minn abjad sa abjad mahmuġ jew kemxejn isfar għal infużjoni għal ġol-vini biss u għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l-ġħoti.

Premedikazzjoni u monitoraġġ għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Għandha tingħata premedikazzjoni qabel kwalunkwe doża ta' Rytelo, biex jiġu evitati jew imnaqqsa reazzjonijiet potenzjali relatati mal-infużjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu premedikati b'diphenhydramine (25 sa 50 mg) u hydrocortisone (100 sa 200 mg), jew ekwivalenti, mill-inqas 30 minuta qabel l-ġħoti ta' doża ta' Rytelo.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi għal mill-inqas siegħa wara li tkun tlestiet l-infużjoni. Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 tal-SmPC għall-immaniġġjar tas-sintomi.

Rikostituzzjoni

- Ikkalkula d-doża ta' Rytelo (mg totali) abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent (kg):
Piż tal-Ġisem (X kg) × Doża (7.1 mg/kg, sakemm it-tnaqqis fid-doża sa 5.6 mg/kg jew 4.4 mg/kg ma jkunx iġġustifikat).
- Iddetermina n-numru ta' kunjetti ta' Rytelo meħtieġa. Jista' jkun hemm bżonn ta' aktar minn kunjett wieħed għal doża shiħa. Kull kunjett ta' Rytelo fih 47 mg jew 188 mg.
- Nehhi l-kunjetti ta' Rytelo mill-frigġ. Halli l-kunjetti joqogħdu għal 10 minuti sa 15-il minuta (mhux aktar minn 30 minuta) biex jishnu għat-temperatura tal-kamra ta' 20 °C sa 25 °C qabel ir-rikostituzzjoni.
- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Rytelo skont il-qawwa u l-istruzzjonijiet speċifikati hawn taħt:
 - *Kunjetti ta' Rytelo li fihom 47 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*
Injetta 1.8 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) direttament fuq it-trab lajofilizzat għal volum li jista' jingħata ta' 1.5 mL.
Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni rikostitwita se tkun 31.4 mg/mL għal kull kunjett.
 - *Kunjetti ta' Rytelo li fihom 188 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*
Injetta 6.3 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) direttament fuq it-trab lajofilizzat għal volum li jista' jingħata ta' 6.0 mL.
Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni rikostitwita se tkun 31.4 mg/mL għal kull kunjett.

Kull kunjett fih volum żejjed biex ipatti għat-telf ta' likwidu waqt il-preparazzjoni u l-estrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita, u jirriżulta fil-konċentrazzjoni finali ta' 31.4 mg/mL speċifikata hawn fuq.

- Dawwar kull kunjett bil-mod biex tevita li tiffurma r-ragħwa sakemm it-trab ikun kompletament rikostitwit (mhux aktar minn 15-il minuta). Thawdux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita viżwalment għal frak u tibdil ta' kulur qabel id-dilwizzjoni. Is-soluzzjoni rikostitwita f'kull kunjett għandha tidher bħala soluzzjoni ċara għal kemxejn

imċajpra, essenzjalment hielsa minn kontaminanti viżibbli, partċelli u/jew frak. Tużax jekk il-kulur ikun inbidel jew ikun hemm xi frak.

- Uża s-soluzzjoni rikostitwita immedjatament biex tipprepara s-soluzzjoni dilwita ta' Rytelo fil-borża tal-infużjoni.

Dilwizzjoni

- Ikkalkula l-volum tas-soluzzjoni rikostitwita meħtieġa għall-pazjent abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent.

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Piż tal-ġisem (kg)} \times \text{Doża (7.1 mg/kg, sakemm it-tnaqqis fid-doża sa 5.6 mg/kg jew 4.4 mg/kg ma jkunx iġġustifikat)}}{31.4 \text{ mg/mL (konċentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita)}}$$

- Ma' borża tal-infużjoni ta' 500 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' sodium chloride, žid il-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni. Armi kwalunkwe likwidu żejjed li jkun fadal fil-kunnett(i) u li mhux meħtieġ biex tinkiseb id-doża meħtieġa.
- Aqleb il-borża tal-infużjoni bil-mod għal mill-inqas 5 darbiet biex tiżgura li s-soluzzjoni rikostitwita tkun tħalltet sew. Thawwadx il-borża tal-infużjoni qabel l-ġhoti.

Hażna tas-soluzzjoni ddilwita

- Uża fi żmien 48 siegħa meta tinhażen fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C (jinkludi l-hin totali mill-hin tar-rikostituzzjoni sat-tlestija tal-infużjoni).
- Uża fi żmien 18-il siegħa meta tinhażen f'temperatura tal-kamra ta' 20 °C sa 25 °C (jinkludi l-hin totali mill-hin tar-rikostituzzjoni sat-tlestija tal-infużjoni).
- L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew għal 18-il siegħa f'temperatura ta' 20 °C sa 25 °C. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux saru f'kundizzjonijiet asemiċi vvalidati.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Agħti s-soluzzjoni dilwita bħala infużjoni għal ġol-vini fuq medda ta' sagħtejn (jiġifieri 250 mL/siegħa). Tagħtihx bħala push jew bolus għal ġol-vini.
- Għal rati mnaqqsa ta' infużjoni li jistgħu jkunu meħtieġa minhabba reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, ara hawn taħt u irreferi għal sezzjoni 4.2, Tabella 3, tal-SmPC.

Modifiki fir-rati tal-ġhoti għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjoni avversa	Grad ta' severità ^a	Okkorrenza	Modifika tat-trattament
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC)	Grad 2 jew 3	L-ewwel u t-tieni	• Interrompi l-infużjoni sakemm jgħaddu jew l-intensità tar-reazzjonijiet avversi tonqos għal Grad 1^a • Erga' ibda l-infużjoni b'50% tar-rata tal-infużjoni mogħtija qabel ir-reazzjonijiet avversi (jiġifieri, 125 mL/siegħa).

Grad 1: ħafif; Grad 2: moderat; Grad 3: sever

Rimi

- L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ħtiġijiet lokali.