

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rytelo 47 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Rytelo 188 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Rytelo 47 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder imetelstatnatrium tilsvarende 47 mg imetelstat.
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 31,4 mg imetelstat.

Rytelo 188 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder imetelstatnatrium tilsvarende 188 mg imetelstat.
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 31,4 mg imetelstat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til off-white eller svakt gulaktig frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rytelo er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi som skyldes svært lav-, lav- eller intermediær-risiko MDS (myelodysplastiske syndromer) uten et isolert delesjon-5q-cytogenetisk (non-del 5q) avvik, og som hadde utilfredsstillende respons på eller ikke er kvalifisert for erythropoietinbasert behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rytelo skal administreres og overvåkes under oppsyn av lege og helsepersonell som har erfaring innen behandling av hematologisk sykdom.

Før hver dose er det anbefalt å foreta fullstendig blodtelling og leverfunksjonsprøver. I tillegg er det anbefalt å foreta ukentlige blodtellinger etter de første to dosene (se pkt. 4.4).

Før den første Rytelo-dosen administreres, skal det utføres en graviditetstest på kvinner som kan bli gravide (se pkt. 4.6).

Dosering

Anbefalt dose av Rytelo er 7,1 mg/kg kroppsvekt, administrert som en intravenøs infusjon én gang hver 4. uke. Rytelo skal seponeres dersom pasientene ikke opplever reduksjon i transfusjonsbyrde av

røde blodceller (RBC) etter 24 ukers behandling (6 doser), eller dersom det på noe tidspunkt forekommer uakseptabel toksisitet.

Premedisinering for potensielle infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter bør premedisineres med difenhydramin (25 til 50 mg) og hydrokortison (100 til 200 mg), eller tilsvarende, minst 30 minutter før dosering med Rytelo. Premedisinering skal administreres før enhver dosering av Rytelo for å forhindre eller redusere muligheten for infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

Dosejustering

Anbefalte dosereduksjoner for alle bivirkninger av grad 3 og 4 er listet opp i tabell 1.

Behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 kan kreve doseutsettelse, dosereduksjon eller seponering av behandling og er presentert i tabell 2, tabell 3 og tabell 4. Behandling med Rytelo skal seponeres permanent hvis pasienten ikke tolererer det laveste dosenivået på 4,4 mg/kg.

Tabell 1: Anbefalte dosereduksjoner for alle bivirkninger av grad 3 og 4

Dosereduksjon	Nåværende dose	Redusert dose
Første dosereduksjon	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Andre dosereduksjon	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hematologiske bivirkninger av grad 3 og grad 4

Utsett administreringen av Rytelo dersom absolutt nøytrofiltall er mindre enn $1,0 \times 10^9/l$, eller blodplatetallet er mindre enn $50 \times 10^9/l$. Modifiser dosen som beskrevet i tabell 2.

Tabell 2: Dosejusteringer for hematologiske bivirkninger av grad 3 og grad 4

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^{a, b}	Forekomst	Behandlingsendring
Trombocytopeni (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3	Første	- Utsett behandlingen til blodplatetallet er $\geq 50 \times 10^9/l$ - Start på nytt med samme dosenivå
		Andre og tredje	- Utsett behandlingen til blodplatetallet er $\geq 50 \times 10^9/l$ - Start på nytt med ett dosenivå lavere
	Grad 4	Første og andre	- Utsett behandlingen til blodplatetallet er $\geq 50 \times 10^9/l$ - Start på nytt med ett dosenivå lavere

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^{a, b}	Forekomst	Behandlingsendring
Nøytropeni (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3	Første	• Utsett behandlingen til absolutt nøytrofiltall er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Start på nytt med samme dosenivå
		Andre og tredje	• Utsett behandlingen til absolutt nøytrofiltall er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Start på nytt med ett dosenivå lavere
	Grad 4	Første og andre	• Utsett behandlingen til absolutt nøytrofiltall er $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Start på nytt med ett dosenivå lavere

^a Alvorlighetsgrad basert på National Cancer Institute (NCI) felles terminologikriterier for bivirkninger (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events), versjon 4.03.

^b Grad 3: alvorlig; grad 4: livstruende.

Ikke-hematologiske bivirkninger

Justert dosering for infusjonsrelaterte reaksjoner er beskrevet i tabell 3.

Tabell 3: Justert dosering for infusjonsrelaterte reaksjoner

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^{a, b}	Forekomst	Behandlingsendring
Infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 2 eller 3	Første og andre	• Avbryt infusjonen til bedring eller til bivirkningens intensitet avtar til grad 1^b • Start infusjonen på nytt ved 50 % av infusjonshastigheten som ble brukt før bivirkningene (dvs. 125 ml/time)
		Tredje	• Ved grad 2 – stopp infusjonen. Kan starte på nytt ved neste dosering • Ved grad 3 – seponer behandlingen
	Grad 4	Første	• Stopp infusjonen • Administrer støttebehandling ved behov og seponer behandlingen

^a Alvorlighetsgrad basert på NCI CTCAE, versjon 4.03.

^b Grad 1: lett; grad 2: moderat; grad 3: alvorlig; grad 4: livstruende.

Dosejusteringer for andre bivirkninger, inkludert forhøyede leverfunksjonstester, er beskrevet i tabell 4.

Tabell 4: Dosejusteringer for ikke-hematologiske bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^{a, b}	Forekomst	Behandlingsendring
Andre bivirkninger inkludert forhøyede leverfunksjonstester (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	Første og andre	• Utsett behandlingen til bivirkningene er av grad 1^b eller ved grad som ved baseline • Start på nytt med ett dosenivå lavere

^a Alvorlighetsgrad basert på NCI CTCAE, versjon 4.03.

^b Grad 1: lett; grad 3: alvorlig; grad 4: livstruende.

Glemte doser

Dersom en planlagt dose glemmes, skal pasienten få administrert Rytelo så snart som mulig, og doseringen fortsettes som forskrevet med 4 ukers mellomrom.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCL] 30 til < 90 ml/min). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 15 til < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom til å gi en doseringsanbefaling (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt til moderat unormale leverfunksjonstester (totalt bilirubin $\leq$ øvre normalverdi [ULN] og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller totalt bilirubin $> 1 \times$ til $1,5 \times$ ULN (grad 1) og enhver grad av økt ASAT) eller (totalt bilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN (grad 2) og enhver grad av økt ASAT). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for pasienter med svært unormale leverfunksjonstester (totalt bilirubin $> 3 \times$ ULN (grad 3) og enhver grad av økt ASAT til å gi en doseringsanbefaling (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Rytelo hos barn og ungdom i alderen 28 dager til under 18 år er ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Det er ikke relevant å bruke Rytelo hos pediatriske pasienter yngre enn 28 dager.

Administrasjonsmåte

Rytelo er til intravenøs bruk.

Rytelo er kun til engangsbruk.

Rytelo skal rekonstitueres og fortynnes ved bruk av aseptisk teknikk under oppsyn av helsepersonell før det administreres som en intravenøs infusjon.

Den intravenøse infusjonen skal administreres over 2 timer (dvs. 250 ml/t). Redusert infusjonshastighet kan være nødvendig på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner. Dette er beskrevet i tabell 3 under pkt. 4.2. Skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Trombocytopeni

Det er rapportert om tilfeller av trombocytopeni under behandling med Rytelo, inkludert ny eller forverret trombocytopeni av grad 3 eller grad 4 (se pkt. 4.8). Det bør foretas fullstendig blodtelling før hver dose av Rytelo, ukentlig etter administrering av de første to dosene, ved ethvert tilfelle av trombocytopeni av grad 3 eller grad 4 eller som klinisk indisert. Som en forsiktighetsregel bør pasienter med trombocytopeni av grad 3 eller grad 4 overvåkes for blødningsepisoder. Behovet for blodplatetransfusjon bør vurderes dersom det er klinisk indisert. Pasientene bør rådes til å rapportere eventuelle tegn eller symptomer på blåmerker eller blødning umiddelbart. Den neste dosen bør utsettes og gjenopptas med samme dose eller en redusert dose som anbefalt (se pkt. 4.2).

Nøytropeni

Det er rapportert om tilfeller av nøytropeni under behandling med Rytelo, inkludert ny eller forverret nøytropeni av grad 3 eller grad 4 (se pkt. 4.8). Det kan også forekomme febril nøytropeni. Det bør foretas fullstendig blodtelling før hver dose av Rytelo, ukentlig etter administrering av de første to dosene og ved ethvert tilfelle av nøytropeni av grad 3 eller grad 4. Som en forsiktighetsregel bør pasienter med nøytropeni av grad 3 eller grad 4 overvåkes for infeksjoner, inkludert sepsis. Behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor og antimikrobielle midler bør administreres dersom det er klinisk indisert. Pasientene bør rådes til umiddelbart å rapportere eventuelle tegn eller symptomer på nøytropeni, f.eks. feber eller infeksjon. Den neste dosen bør utsettes og gjenopptas med samme dose eller redusert dose som anbefalt (se pkt. 4.2).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Det er rapportert om infusjonsrelaterte reaksjoner under behandling med Rytelo, som generelt var av mild eller moderat alvorlighetsgrad (se pkt. 4.8). De vanligste symptomene var hodepine og ryggsmelter. Andre betydelige bivirkninger var hypotensjon av grad 3, hypertensjon, hypertensiv krise og ikke-kardielle brystsmelter. Pasientene opplevde vanligvis en infusjonsrelatert reaksjon under eller kort tid etter infusjonen.

Pasientene bør få premedisinering minst 30 minutter før dosering med Rytelo for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.2). Pasientene bør overvåkes for bivirkninger i minst én time etter at infusjonen er fullført.

Symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner skal håndteres med støttende behandling, og det kan vurderes å avbryte infusjonen, redusere infusjonshastigheten eller seponere behandlingen basert på alvorlighetsgrad og hyppighet av forekomst som anbefalt (se pkt. 4.2).

Embryoføtal toksisitet

Basert på funn hos dyr kan Rytelo forårsake embryoføtal skade når det administreres til gravide kvinner. Administrering av imetelstat til drektige mus og kaniner under organogenesen resulterte i embryoføtal mortalitet ved maternell eksponering ($AUC \geq 3,4$ ganger human eksponering ved anbefalt klinisk dose (se pkt. 5.3)).

Gravide kvinner skal informeres om de potensielle risikoene for fosteret. Kvinner som kan få barn skal rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med Rytelo og i minst 1 uke etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

Hjelpestoff med kjent effekt

Natrium

Dette legemidlet inneholder 35 mg natrium (dosen til en pasient som veier 80 kg) per dose. Dette tilsvarer omtrent 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Ytterligere natrium vil bli tilført gjennom en natriumholdig oppløsning som brukes til klargjøring for administrering (se pkt. 6.6). Dette bør vurderes i forhold til pasientens totale daglige inntak av natrium fra alle kilder.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført på mennesker (se pkt. 5.2).

In vitro imetelstat er en hemmer av BCRP, OAT1, OATP1B1 og OATP1B3 ved konsentrasjoner lignende de som oppnås den dagen imetelstat administreres. Risikoen for en interaksjon som forårsaker økt plasmakonsentrasjon av et samtidig administrert substrat, avtar i takt med den raskt avtagende plasmakonsentrasjonen av imetelstat og er sannsynligvis ikke relevant de påfølgende dagene av doseintervallet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon hos kvinner

Før behandling med Rytelo starter, må kvinner som kan bli gravide, ta en graviditetstest (se pkt. 4.2).

Kvinner som kan få barn, skal rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med Rytelo og i minst 1 uke etter den siste dosen.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av imetelstat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist at imetelstat kan forårsake embryo-/fostertap (se pkt. 5.3). Imetelstat er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om imetelstat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Det foreligger ingen data om tilstedeværelse av imetelstat i morsmelk hos mennesker, om effektene hos spedbarn som ammes eller om effektene på melkeproduksjon. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. På grunn av potensialet for bivirkninger hos spedbarn som ammes, skal kvinner rådes til å avstå fra amming under behandling med Rytelo og i 1 uke etter den siste dosen.

Fertilitet

Basert på funn fra dyrestudier kan bruk av imetelstat svekke fertiliteten hos kvinner som kan bli gravide (se pkt. 5.3). Det finnes ingen tilgjengelige data hos mennesker på av effekten til av imetelstat på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rytelo kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientens reaksjonsevne ved utførelse av slike oppgaver kan være svekket på grunn av de potensielle effektene av asteni og infusjonsrelaterte reaksjoner, slik som f.eks. malaise, brystmerter og hypertensiv krise, etter administrasjon av Rytelo (se pkt. 4.8).

Pasientene bør rådes til å utvise forsiktighet inntil eventuelle symptomer som påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, har opphørt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved bruk av Rytelo var trombocytopeni (94 %), leukopeni (93 %), nøytropeni (92 %), økt aspartataminotransferase (ASAT) (48 %), økt alaninaminotransferase (ALAT) (42 %), økt alkalisk fosfatase (ALP) (41 %), asteni (26 %) og hodepine (16 %).

De hyppigst rapporterte bivirkningene med høy alvorlighetsgrad (grad ≥ 3) var nøytropeni (69 %) og trombocytopeni (63 %).

De vanligst rapporterte alvorlige bivirkningene var sepsis (1,7 %), urinveisinfeksjon (1,7 %), atrieflimmer (1,1 %), blødende øsofagusvaricer (1,1 %), synkope (1,1 %) og trombocytopeni (1,1 %).

Hyppigheten av behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger var 13 %. De vanligste bivirkningene som medførte behandlingsavbrudd var trombocytopeni (6,3 %) og nøytropeni (6,3 %).

Hyppigheten av dosereduksjon eller doseutsettelse på grunn av bivirkninger var 65 %. De vanligste bivirkningene som medførte dosejustering eller avbrutt behandling var nøytropeni (51 %) og trombocytopeni (45 %).

Bivirkningstabell

Hyppigheten av bivirkninger er basert på sammenslåtte data fra kliniske studier hos 175 pasienter med lav- til intermedier-1-risiko MDS, transfusjonsavhengig anemi og som enten hadde hatt tilbakefall eller var refraktære overfor eller ikke kvalifisert for ESA-behandling, og som ble behandlet med imetelstat ved anbefalt dose. Pasientene ble behandlet med Rytelo i en median på 7,8 måneder.

Bivirkningene er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert med de hyppigst forekommende bivirkningene først. Frekvens er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5: Bivirkninger hos pasienter med lav- til middels-1-risiko MDS som ble behandlet med Rytelto i fase II og III-studien MDS3001

Organklasser	Bivirkning	Frekvens (alle grader)	Alle grader (N = 175)	Grad ≥ 3 (N = 175)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon ^a	Svært vanlige	12 %	2,3 %
	Sepsis ^b	Vanlige	4,0 %	4,0 %
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni ^c	Svært vanlige	94 %	63 %
	Nøytropeni ^c	Svært vanlige	92 %	69 %
	Leukopeni ^c	Svært vanlige	93 %	56 %
Forstyrrelser i immunsystemet	Infusjonsrelaterte reaksjoner ^d	Vanlige	8,6 %	3,4 %
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	16 %	1,7 %
	Synkope ^e	Vanlige	4,6 %	1,7 %
Hjertesykdommer	Atrieflimmer ^f	Vanlige	3,4 %	1,1 %
Karsykdommer	Hematom	Vanlige	5,7 %	0,6 %
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	Vanlige	5,1 %	0
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning ^g	Vanlige	6,3 %	1,7 %
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartatamino-transferase ^c	Svært vanlige	48 %	2,3 %
	Økt alaninamino-transferase ^c	Svært vanlige	42 %	4,0 %
	Økt alkalisk fosfatase ^c	Svært vanlige	41 %	0
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Vanlige	5,1 %	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Vanlige	6,9 %	0
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri	Vanlige	4,6 %	1,1 %
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni ^h	Svært vanlige	26 %	0,6 %

^a Urinveisinfeksjon inkluderer urinveisinfeksjon, Escherichia-infeksjon i urinveiene og cystitt.

^b Sepsis inkluderer sepsis, enterokokksepsis, Escherichia-sepsis, nøytropen sepsis og urosepsis.

^c Trombocytopeni (redusert antall blodplater), nøytropeni (redusert nøytrofiltall), leukopeni (redusert antall hvite blodceller), økt ASAT, økt ALP og økt ALAT er basert på laboratorieverdier.

^d Infusjonsrelaterte reaksjoner inkluderer abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, artralgi, asteni, ryggsmarter, skjelettsmerter, brystsmarter, diaré, ubehag, dyspné, erytem, flushing, hodepine, hyperhidrose, hypertensjon, hypertensiv krise, hypotensjon, sykdom, malaise, kvalme, ikke-kardielle brystsmarter, perifert ødem, palmarerytem, kløe, feber, spinale smerter, urtikaria og oppkast. Bare bivirkninger som anses å være relatert til infusjonsrelaterte reaksjoner, er inkludert.

^e Synkope inkluderer bevissthetstap, nærsynkope og synkope.

^f Atrieflimmer inkluderer atrieflimmer og atrieflutter.

^g Gastrointestinal blødning inkluderer anal blødning, mageblødning, gastrointestinal blødning, hematochezi, hemoroideblødning, tarmlblødning, rektal blødning og blødende øsofagusvaricer.

^h Asteni inkluderer asteni og fatigue.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

Trombocytopeni forekom hos 94,3 % av pasientene som fikk imetelstat. Forekomst av trombocytopeni av grad 3 eller grad 4 var 62,9 %. Median tid til start av bivirkninger av $\geq$ grad 3 var 5 (område: 1,7; 89,7) uker. Median varighet av trombocytopeni av $\geq$ grad 3 var 1,4 (område: 0,1; 15,0) uker (se pkt. 4.2 og 4.4). Trombocytopeni (behandlingsrelaterte bivirkninger av hvilken som helst grad) medførte dosereduksjon eller sykklusforsinkelse hos henholdsvis 24,6 % og 44,6 % av pasientene. Behandlingen ble permanent seponert hos 6,3 % av pasientene.

Nøytropeni

Nøytropeni forekom hos 92,0 % av pasientene som fikk imetelstat. Forekomst av nøytropeni av grad 3 eller grad 4 var 69,1 %. Median tid til start av bivirkninger av $\geq$ grad 3 var 4,3 (område: 1,0; 118,6) uker. Median varighet av nøytropeni av $\geq$ grad 3 var 2,0 (område: 0,0; 16,7) uker (se pkt. 4.2 og 4.4). Nøytropeni (behandlingsrelaterte bivirkninger av hvilken som helst grad) medførte dosereduksjon eller sykklusforsinkelse hos henholdsvis 36,6 % og 50,3 % av pasientene. Behandlingen ble permanent seponert hos 6,3 % av pasientene.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner forekom hos 8,6 % av pasientene som fikk imetelstat. Forekomst av infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller grad 4 var 3,4 %. Infusjonsrelaterte reaksjoner var generelt av mild eller moderat alvorlighetsgrad. De vanligste infusjonsrelaterte reaksjonene var hodepine (3,4 %) og ryggsmerte (2,3 %). Andre viktige infusjonsrelaterte reaksjoner var følgende bivirkninger av grad 3: hypotensjon (0,6 %), hypertensjon (0,6 %), hypertensiv krise (0,6 %) og ikke-kardielle brystsmerte (0,6 %). Infusjonsrelaterte reaksjoner oppstod vanligvis under eller kort tid etter infusjonen (se pkt. 4.2 og 4.4). Infusjonsrelaterte reaksjoner førte til dosereduksjon eller sykklusforsinkelse hos 0,6 % av pasientene, eller til midlertidig avbrudd eller avslutning av infusjonen hos 5,7 % av pasientene. Behandlingen ble permanent seponert hos 0,6 % av pasientene.

Sykdommer i lever og galleveier

Økt ASAT, økt ALAT og økt ALP forekom hos henholdsvis 48,0 %, 41,7 % og 41,1 % av pasientene som fikk imetelstat. Forekomst av bivirkninger av grad 3 eller grad 4 var henholdsvis 2,3 %, 4,0 % og 0 %. Median tid til start av bivirkninger av $\geq$ grad 3 var 30,4 (område: 25,9; 63,1) uker for økt ASAT og 32,0 (område: 1,0; 84,1) uker for økt ALAT. Median varighet av bivirkninger av $\geq$ grad 3 var 1,2 (område: 0,4; 2,4) uker for økt ASAT og 1,5 (område: 0,7; 4,0) uker for økt ALAT. Bivirkninger (behandlingsrelaterte bivirkninger av hvilken som helst grad) medførte sykklusforsinkelse hos 1,7 % av pasientene som fikk økt ASAT og 0,6 % av pasientene som fikk økt ALAT. Ingen bivirkninger medførte seponering av behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering eller feil administrasjon (f.eks. intravenøs støtdose eller bolus) bør pasientene overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og det bør gis hensiktsmessig symptomatisk behandling og standard støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX80

Virkningsmekanisme

Imetelstat er en oligonukleotid telomerasehemmer som binder seg til templatregionen av RNA-subenheten av human telomerase (hTR), som forhindrer telomerbinding.

Telomeraseaktivitet og human telomerase revers transkriptase (hTERT) RNA-ekspresjon er kjent for å være signifikant økt ved MDS og ondartede stam- og progenitorceller. Behandling med imetelstat medfører redusert telomerlengde, hemming av proliferasjon av ondartede stam- og progenitorceller og induksjon av apoptotisk celledød som fører til reduksjon av ondartede kloner.

Farmakodynamiske effekter

Immunogenisitet

Under behandling med imetelstat ved anbefalt dose ble anti-legemiddel-antistoffer (ADA) oppdaget hos 17 % av pasientene. Det ble ikke observert tegn på at ADA har innvirkning på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet, men det finnes foreløpig begrensede data.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av imetelstat ble evaluert i IMerge (MDS3001), en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III multisenterstudie, som inkluderte 178 voksne pasienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS i henhold til IPSS (International Prognostic Scoring System), som var transfusjonsavhengige (krevde ≥ 4 enheter med røde blodceller (RBC) over en periode på 8 uker i løpet av de 16 ukene før randomisering). MDS-diagnosen for inkludering var basert på WHO 2008-klassifisering. Det var et krav for å kvalifisere til studien at pasientene ikke responderte på eller mistet responsen på eller ikke var kvalifisert for behandling med erytropoiese-stimulerende midler (ESA), og at de hadde et absolutt nøytrofiltall på $1,5 \times 10^9$ /liter eller mer og blodplatetall på 75×10^9 /liter eller mer. Pasientene var ikke kvalifisert hvis de hadde et delesjon-5q (del5q) cytogenetisk avvik eller hadde fått tidligere behandling med lenalidomid eller hypometylerende midler.

Studiedeltakerne ble randomisert 2:1 for å få en intravenøs infusjon med imetelstat (n = 118) på 7,1 mg/kg eller placebo (n = 60), administrert over 2 timer hver fjerde uke inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller dersom deltakeren trekkes fra studien. Randomisering ble stratifisert etter tidligere RBC-transfusjonsbyrde og IPSS-risikokategori. Pasientene ble forhåndsbehandlet med et antihistamin og et kortikosteroid før dosering for å dempe infusjonsrelaterte reaksjoner. Doseutsettelse eller dosereduksjon ved toksisitet av grad 3 eller grad 4 observert på tidspunktet for neste planlagte dose, ble evaluert i henhold til de spesifiserte dosejusteringene (se pkt. 4.2). Alle pasientene fikk støttebehandling som inkluderte RBC-transfusjoner.

Av de 178 pasientene som deltok i studien, var 62 % menn, og 80 % var av europeisk avstamning. Median alder var 72 år (område: 39 til 87 år) hvorav 20 % (36/178) av pasientene var < 65 år, 47 % (84/178) var ≥ 65 til < 75 år, og 33 % (58/178) ≥ 75 år. Totalt 118 pasienter fikk imetelstat i en median på 7,8 måneder (område: 0,03 til 32,5 måneder), og 59 pasienter fikk placebo i en median på 6,5 måneder (område: 0,03 til 26,7 måneder). Median oppfølgingstid var 19,5 måneder (område: 1,4 til 36,2) i imetelstat-gruppen og 17,5 måneder (område: 0,7 til 34,3) i placebo-gruppen. Viktige baseline sykdoms karakteristika hos effektpopulasjonen er vist i tabell 6.

Tabell 6: Baseline sykdomskarakteristika hos pasienter med MDS i fase III-studien MDS3001

Sykdomskarakteristika	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Tid siden opprinnelig diagnose		
Median varighet i år	3,5	2,8
ECOG-skår (0, 1, 2), n (%)		
0: Asymptomatisk	42 (35,6)	21 (35)
1: Symptomatisk, oppegående	70 (59,3)	39 (65)
2: Symptomatisk, sengeliggende mindre enn 50 % av tiden	6 (5,1)	0
IPSS risikoklassifisering, n (%)		
Lav	80 (67,8)	39 (65)
Intermediær (n = 1)	38 (32,2)	21 (35)
Tidligere RBC-transfusjonsbyrde^a, n (%)		
4 til 6 enheter	62 (52,5)	33 (55)
> 6 enheter	56 (47,5)	27 (45)
WHO-klassifisering (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Mangler	1 (0,8)	0
Baseline serumerytropoietin (EPO), n (%)		
≤ 500 mIE/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mIE/ml	26 (22)	22 (36,7)
Mangler	5 (4,2)	2 (3,3)
Tidligere ESA-bruk, n (%)		
Ja	108 (91,5)	52 (86,7)
Nei	10 (8,5)	8 (13,3)

Forkortelser: ECOG = Eastern cooperative oncology group; ESA = erytropoiese-stimulerende midler;

IPSS = International Prognostic Scoring System; MDS = Myelodysplastiske syndromer;

RS⁺ = ringsideroblast-positiv; RS⁻ = ringsideroblast-negativ; WHO = Verdens helseorganisasjon.

^a Tidligere RBC-transfusjonsbyrde er definert som maksimalt antall RBC-enheter transfundert over en periode på 8 uker i løpet av de 16 ukene før randomisering.

^b RS⁺ inkluderer: refraktær anemi med ringsideroblaster (RARS) / refraktær cytopeni med multilineær dysplasi og ≥ 15 % ringsideroblaster (RCMD-RS).

^c RS⁻ inkluderer: annet.

Effekt ble fastslått basert på andelen av pasienter som oppnådde transfusjonsuavhengighet (RBC-TI) ved 8 uker og 24 uker. RBC-TI defineres som fravær av RBC-transfusjon(er) i løpet av en sammenhengende periode på henholdsvis 8 uker (56 dager) og 24 uker (168 dager), uavhengig av behandlingsavbrudd eller bruk av påfølgende kreftbehandling (behandlingspolicy-strategi).

Effektresultater er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Effektresultater i fase III-studien MDS3001

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Andel av pasienter med ≥ 8 uker RBC TI i de første 24 ukene ^a		
≥ 8 uker RBC TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95 % KI for responsrate (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% Forskjell (95 % KI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-verdi ^d	0,002	
Andel av pasienter med ≥ 24 uker RBC TI i de første 48 ukene ^a		
≥ 24 uker RBC TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95 % KI for responsrate (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% Forskjell (95 % KI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-verdi ^d	< 0,001	

KI = konfidensintervall; RBC = røde blodceller; TI = transfusjonsuavhengighet.

^a TI uavhengig av seponering av behandling eller bruk av påfølgende kreftbehandling (behandlingspolicy-strategi).

^b 95 % KI for responsrate basert på (nøyaktig) Clopper-Pearson-metode.

^c 95 % KI for forskjell basert på Wilson-Score-metode.

^d P-verdi er basert på Cochran Mantel-Haenszel-test stratifisert etter tidligere RBC-transfusjonsbyrde (≤ 6 vs. > 6 enheter RBC) og IPSS-risikokategori (lav- vs. intermediær-1).

Median varighet for ≥ 8 uker RBC TI var 51,6 uker, og median økning i hemoglobin (Hb) i løpet av den lengste RBC TI-perioden var 3,55 g/dl hos pasienter som responderte på imetelstat-behandling.

Behandlingseffekten av imetelstat på RBC-TI ≥ 8 uker var konsistent på tvers av alle klinisk relevante sykdomskarakteristiske undergrupper, inkludert hos pasienter uten ringsideroblaster.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rytelo i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av myelodysplastiske syndromer, inkludert juvenil myelomonocytisk leukemi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Imetelstat administreres som en intravenøs infusjon. Det er ikke utført studier med andre administrasjonsmåter.

Hos pasienter med MDS som får en intravenøs infusjon på 7,1 mg/kg imetelstat over 2 timer, var geometrisk gjennomsnittlig (variasjonskoeffisient [CV] %) maksimal konsentrasjon (C_{maks}) i plasma 89,5 mikrogram/ml (27,3 %). Maksimale konsentrasjoner ble observert på slutten av infusjonen. Basert på C_{maks} akkumuleres ikke imetelstat mellom behandlingssykluser etter dosering hver fjerde uke hos pasienter med MDS.

Distribusjon

Human plasmaproteinbinding av imetelstat var 94 %.

Biotransformasjon

Imetelstat metaboliseres sannsynligvis via nukleaser i vev til mindre fragmenter.

Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) tilsynelatende halveringstid for imetelstat i plasma er omtrent 4,9 timer (43,2 %) hos pasienter med MDS etter en dose på 7,1 mg/kg.

Linearitet/ikke-linearitet

Imetelstats AUC_{0-24t} i plasma øker mer enn doseproporsjonalt over doseområdet 0,4 til 11,0 mg/kg.

Spesielle populasjoner

Det finnes ingen tilgjengelige relevante data for evaluering av farmakokinetikken til imetelstat hos spesielle populasjoner.

Blant pasientene med MDS som fikk imetelstat i studien MDS3001, ble det basert på leverfunksjonstester (NCI-ODWG) funnet at 31 pasienter hadde lett unormale leverfunksjonsprøver (totalt bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, eller totalt bilirubin $> 1 \times$ til $1,5 \times$ ULN (grad 1) og enhver grad av økt ASAT), 17 pasienter hadde moderat unormale leverfunksjonstester (totalt bilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN (grad 2) og enhver grad av økt ASAT), og 2 pasienter hadde svært unormale leverfunksjonstester (totalt bilirubin $> 3 \times$ ULN (grad 3) og hvilken som helst AST).

Basert på kreatininclearance (CrCL) hadde 42 pasienter lett nedsatt nyrefunksjon (CrCL 60 til < 90 ml/min), 39 pasienter hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30 til < 60 ml/min), og 1 pasient hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 15 til < 30 ml/min).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksikologi

I dyrestudier med mus og aper med henholdsvis 6 og 9 måneders varighet ble det observert doserelatert vektøkning i lever og nyrer. Mikroskopisk analyse viste milde til moderate leverforandringer (inflammatoriske cellefoci, økning i Kupffer-celler, pigmentavleiringer, telangiektasi) og nyreforandringer (mesangial fortykkelse, glomerulonefritt/sklerose, interstitielle avleiringer, blødning i nyretubuli, proteinavleiringer). Disse forandringene var fullstendig reversert eller redusert i alvorlighetsgrad etter den 8-14 uker lange behandlingsfrie perioden. Det var ingen signifikante endringer i lever- eller nyrefunksjonsparametre. I disse studiene ble nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) hos mus og høyeste dose uten alvorlig toksisitet (HNSTD) hos aper identifisert som de høyeste administrerte dosene. Disse dosene resulterte i eksponeringer som var opptil 2,4 ganger (hos mus) og 28,1 ganger (hos aper) høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose.

Karsinogenitet

Det er ikke utført studier på karsinogenitet med imetelstat.

Gentoksisitet

Imetelstat viste ikke gentoksisk potensiale i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Fertilitet

En vurdering av effekter på reproduksjonsorganer i toksisitetstester ved gjentatt dosering (kronisk) indikerer potensial for nedsatt fertilitet hos hunndyr. Livmorslimhinneatrofi ble observert hos aper som fikk 14,1 mg/kg én gang i uken i 9 måneder, ved en gjennomsnittlig eksponering (basert på AUC) som var omtrent 20,0 ganger høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose. Denne effekten var reversibel etter en restitusjonsperiode på 14 uker.

Det ble ikke observert noen makroskopiske eller histologiske endringer i mannlig reproduksjonsvev ved noen av dosene som ble testet i toksisitetstester ved gjentatt dosering (opptil 18,8 mg/kg hos mus og 14,1 mg/kg hos aper), ved gjennomsnittlige eksponeringer (basert på AUC) som er 2,4 ganger (mus) og 28,1 ganger (aper) høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose.

Embryoføtal utvikling

I studier på embryoføtal utviklingstoksitet ble det administrert imetelstat i doser på 4,7, 14,1 eller 28,2 mg/kg til drektige mus og kaniner under organogenesen. Imetelstat var ikke teratogent, og det var ingen tegn til foster misdannelser hos mus. Det ble observert økninger i sammenvokste brystbein ved 28,2 mg/kg hos kaniner, en dose som ble vurdert som toksisk for moryret basert på reduksjon i gjennomsnittlig kroppsvekt i drektighetsperioden. Det ble observert embryoletale effekter ved 28,2 mg/kg hos begge arter, i form av økt post-implantasjonstap på grunn av en økning i tidlig resorpsjon, noe som resulterte i redusert antall levedyktige fostre og redusert kullstørrelse per dyr. Det ble ikke observert noen signifikant økning i post-implantasjonstap ved eksponeringer (basert på AUC) opptil 1,5 ganger (mus) eller 13,0 ganger (kaniner) høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose. Betydningen av disse effektene hos mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumkarbonat (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Klargjort oppløsning

Rekonstituert oppløsning

Brukes umiddelbart for å klargjøre den fortynnede oppløsningen for intravenøs infusjon.

Fortynnet oppløsning

Brukes innen 48 timer når oppløsningen er oppbevart i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C (inkluderer den totale tiden fra tidspunktet for rekonstituering til fullført infusjon).

Brukes innen 18 timer når oppløsningen er oppbevart i romtemperatur ved 20 °C til 25 °C (inkluderer den totale tiden fra tidspunktet for rekonstituering til fullført infusjon).

Kjemisk og fysikalsk stabilitet under bruk er påvist i 48 timer ved 2 °C til 8 °C eller i 18 timer ved 20 °C til 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom preparatet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk den som håndterer preparatet sitt ansvar og overskrider normalt ikke 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning ble utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rytelo 47 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning leveres i et 8 ml klart, type 1 hetteglass med en gummipropp av klorobutyl og et flip-off-lokk av aluminium med en mørkegrønn plasthet.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Rytelo 188 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning leveres i et 10 ml klart, type 1 hetteglass med en gummipropp av klorobutyl og et flip-off-lokk av aluminium med en kongeblå plasthet.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Instruksjoner om klargjøring, administrering og håndtering

Rytelo leveres som et hvitt til off-white eller svakt gulaktig frysetørket pulver som kun skal brukes til intravenøs infusjon, og som må rekonstitueres og fortynnes før administrering.

Rekonstituering

- Beregn Rytelo-dosen (totalt antall mg) basert på pasientens kroppsvekt (kg):
Kroppsvekt (X kg) × **Dose** (7,1 mg/kg, med mindre dosereduksjon til 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg er nødvendig).
- Fastslå hvor mange Rytelo hetteglass som er nødvendig. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass for å oppnå full dose. Hvert Rytelo hetteglass inneholder 47 mg eller 188 mg.
- Ta hetteglassene med Rytelo ut av kjøleskapet. La hetteglassene stå i 10-15 minutter (skal ikke overstige 30 minutter), slik at de når romtemperatur (20 °C - 25 °C) før rekonstituering.
- Rekonstituer hvert hetteglass med Rytelo i henhold til styrkene og instruksjonene som er angitt nedenfor:
 - *Rytelo hetteglass som inneholder 47 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*
Injiser 1,8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning direkte i hetteglasset med frysetørket pulver for å få et uttakbart volum til administrasjon på 1,5 ml. Den endelige konsentrasjonen med rekonstituert oppløsning vil være 31,4 mg/ml per hetteglass.
 - *Rytelo hetteglass som inneholder 188 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*
Injiser 6,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning direkte i hetteglasset med frysetørket pulver for å få et uttakbart volum til administrasjon på 6,0 ml. Den endelige konsentrasjonen med rekonstituert oppløsning vil være 31,4 mg/ml per hetteglass.

Hvert hetteglass inneholder ekstra mengde for å kompensere for tap av væske under klargjøring og uttak av rekonstituert oppløsning, noe som resulterer i den endelige konsentrasjonen på 31,4 mg/ml som angitt ovenfor.

- Virvle hvert hetteglass forsiktig for å unngå skumming til pulveret er fullstendig rekonstituert (skal ikke overstige 15 minutter). Må ikke ristes.
- Kontroller den rekonstituerte oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før fortynning. Den rekonstituerte oppløsningen i hvert hetteglass skal fremstå som en klar til svakt uklar oppløsning, i all hovedsak uten synlige kontaminanter eller partikler. Må ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget eller inneholder partikler.
- Bruk den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart for å klargjøre den fortynnete Rytelo-oppløsningen i infusjonsposen (se pkt. 6.3).

Fortynning

- Beregn nødvendig volum av rekonstituert oppløsning for den enkelte pasient basert på pasientens kroppsvekt.

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{Dose (7,1 mg/kg, med mindre dosereduksjon til 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg er nødvendig)}}{31,4 \text{ mg/ml (konsentrasjon med rekonstituert oppløsning)}}$$

- Tilsett nødvendig volum av rekonstituert oppløsning til en 500 ml infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), oppløsning. Kast overskytende væske som er igjen i hetteglasset/hetteglassene, og som ikke er nødvendig for å oppnå den nødvendige dosen.
- Vend forsiktig på infusjonsposen minst fem ganger for å sikre at den rekonstituerte oppløsningen blir godt blandet ut. Ikke rist på infusjonsposen før administrering.

Oppbevaring av fortynnet oppløsning

- Brukes innen 48 timer når oppløsningen er oppbevart i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C (inkluderer den totale tiden fra tidspunktet for rekonstituering til fullført infusjon), se pkt. 6.3.
- Brukes innen 18 timer når oppløsningen er oppbevart i romtemperatur ved 20 °C til 25 °C (inkluderer den totale tiden fra tidspunktet for rekonstituering til fullført infusjon), se pkt. 6.3.

Destruksjon

- Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. mars 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TIILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rytelo 47 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
imetelstat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder imetelstatnatrium tilsvarende 47 mg imetelstat. Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 31,4 mg imetelstat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumkarbonat og/eller saltsyre (til pH-justering).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1894/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rytelo 47 mg pulver til konsentrat
imetelstat
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

I.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

47 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rytelo 188 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
imetelstat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder imetelstatnatrium tilsvarende 188 mg imetelstat. Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 31,4 mg imetelstat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumkarbonat og/eller saltsyre (til pH-justering).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1894/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rytelo 188 mg pulver til konsentrat
imetelstat
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

I.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

188 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rytelo 47 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Rytelo 188 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning imetelstat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rytelo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Rytelo
3. Hvordan du vil bli gitt Rytelo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Rytelo oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rytelo er og hva det brukes mot

Rytelo er et legemiddel som inneholder virkestoffet imetelstat. Imetelstat er en type legemiddel som kalles en 'telomerasehemmer'.

Rytelo brukes til voksne med anemi (lavt nivå av røde blodceller) forårsaket av myelodysplastiske syndromer (MDS), en type kreft. Det brukes for å behandle anemi hos pasienter som trenger blodoverføring av røde blodceller, og som ikke responderer godt på eller ikke kan få behandling med erythropoietin (et hormon som stimulerer produksjonen av røde blodceller).

Ved MDS produserer ikke benmargen nok friske blodceller, og det er unormale celler i blodet og/eller benmargen som ikke utvikler seg på riktig måte. Dette kan føre til anemi og gjøre at du føler deg trett eller mangler energi.

Rytelo fungerer ved å blokkere et enzym (protein) kalt 'telomerase', som hjelper kreftcellene med å vokse og dele seg. Dette stanser veksten av de unormale kreftcellene i benmargen og lar benmargen produsere normale blodceller, noe som kan gjøre at du føler deg mindre trett.

2. Hva du må vite før du gis Rytelo

Bruk ikke Rytelo

- dersom du er allergisk overfor imetelstat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier **før du får** Rytelo:

- dersom du er en kvinne som kan få barn – se «Graviditet, amming og fertilitet» under avsnitt 2
- dersom du nylig har opplevd at du lettere får blåmerker, blør mer enn forventet, får neseblødninger, blod i urinen eller avføringen eller andre tegn på blødning
- dersom du har tegn på en infeksjon, som f.eks. at du føler deg uvel, får feber, frysninger eller andre tegn på infeksjon

Tilstander med blødninger, blåmerker eller infeksjoner kan forverres dersom visse typer blodceller begynner å minke etter at du har fått Rytelo – se «Alvorlige bivirkninger» under avsnitt 4.

For å ha oversikt over antall blodceller og overvåke deg for spesifikke bivirkninger vil lege eller sykepleier:

- ta blodprøver av deg før hver dose
- ta ytterligere blodprøver hver uke etter de første to dosene
- kanskje gi deg legemidler for å hjelpe kroppen med å bekjempe en infeksjon eller produsere flere blodceller dersom blodcelletallet ditt er lavt

Bivirkninger kalt '**infusjonsrelaterte reaksjoner**' kan oppstå under infusjonen med Rytelo eller kort tid etter at du har fått Rytelo. Disse reaksjonene kan være alt fra lette til kraftige. For å bidra til å forhindre disse reaksjonene vil du få medisiner minst 30 minutter før du blir gitt Rytelo, og du vil bli nøye overvåket i minst én time etterpå.

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever tegn på en infusjonsrelatert reaksjon, inkludert: lavt eller svært høyt blodtrykk, plutselig kortpustethet, mangel på energi, følelse av uvelhet, hodepine, kvalme, oppkast, diaré, uvanlig kraftig svetting, kløende eller rød hud, hevelse, feber eller smerter i deler av kroppen (f.eks. bryst, mage, ledd, rygg eller skjelett) – se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger».

Barn og ungdom

Rytelo skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke er kjent om legemidlet er trygt å bruke i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Rytelo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Det er viktig at du snakker med lege før du begynner å bruke Rytelo dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Graviditet**
Imetelstat er **ikke anbefalt** brukt under graviditet eller hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker prevensjon.

Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandling med Rytelo og i minst 1 uke etter den siste dosen. Snakk med lege eller sykepleier om hva som er den beste prevensjonsmetoden for deg for å unngå graviditet. **Snakk med legen umiddelbart** dersom du blir gravid eller tror at du er gravid under behandling med Rytelo. Legen eller sykepleieren vil kontrollere at du ikke er gravid ved å foreta en graviditetstest før du starter behandlingen.

- **Amming**

Det er ukjent om imetelstat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. **Du må ikke amme** mens du behandles med Rytelo – og i 1 uke etter den siste dosen.

Fertilitet

Rytelo kan redusere fertiliteten hos kvinner. Dette betyr at hvis du er en kvinne, kan det bli vanskelig å bli gravid under eller etter behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Rytelo kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner. Du må ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du føler deg trett eller svak, eller hvis du får symptomer som kan påvirke din evne til å gjøre disse tingene, før symptomene er helt borte – se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger».

Rytelo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 35 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose (dosen til en pasient som veier 80 kg). Dette tilsvarer omtrent 1,8 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du vil bli gitt Rytelo

Rytelo vil bli gitt av en lege eller sykepleier som har erfaring med behandling av blodsykdommer.

Hvordan Rytelo blir gitt

- Legemidlet vil bli gitt i en vene som en infusjon (drypp).
- Rytelo gis vanligvis over 2 timer.
- Legemidlet gis hver fjerde uke.

Hvor mye Rytelo du vil bli gitt

Den anbefalte dosen er 7,1 mg Rytelo per kilogram kroppsvekt. Legen din vil avgjøre om dosen egner seg for deg. Avhengig av hvordan du reagerer på legemidlet, kan det være at legen din vil:

- avbryte infusjonen og starte den på nytt med langsommere hastighet
- utsette infusjonen til en annen dag
- redusere dosen din
- avbryte behandlingen med Rytelo

Legen din vil bestemme hvor lenge du skal få behandling med Rytelo.

Legemidler som vil bli gitt før du behandles med Rytelo

Minst 30 minutter før hver dose med Rytelo vil legen eller sykepleieren gi deg medisiner for å redusere bivirkningene som infusjonen forårsaker (infusjonsrelaterte reaksjoner) – se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler» og avsnitt 4 «Mulige bivirkninger» for mer informasjon.

Dersom du går glipp av en dose

Dersom du går glipp av eller utsetter en dose med Rytelo, er det svært viktig at du avtaler et nytt tidspunkt for infusjonen så snart som mulig. Doseringsplanen vil deretter fortsette som foreskrevet – hver fjerde uke.

Dersom du blir gitt for mye av Rytelo

Ettersom infusjonen vil bli gitt av erfarent helsepersonell på et sykehus eller en klinikk, er det lite sannsynlig at du vil få en overdose. Dersom dette skulle skje, vil legen eller sykepleieren sjekke om du får bivirkninger.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever noen av tegnene på alvorlige bivirkninger som er beskrevet nedenfor. **Det kan være du trenger akutt medisinsk behandling.**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Lavt nivå av blodplater (trombocytopeni)
 - som kan føre til følgende symptomer: Du får lettere blåmerker, blør mer enn forventet, får blåmerke eller blodansamling (hematom), vedvarende blødning fra kutt, neseblødning, blod i tarmer, urin eller avføring, eller svart avføring.
- Lavt nivå av nøytrofiler (nøytropeni)
 - som kan føre til følgende symptomer: Du får feber, hoste, sår hals, frysninger, føler deg uvel eller får andre tegn på infeksjon.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Infusjonsrelaterte reaksjoner (bivirkninger som starter under eller etter infusjonen)
 - som kan være alvorlige eller ikke, og som kan føre til et eller flere av følgende symptomer: Du får lavt eller svært høyt blodtrykk, plutselig kortpustethet, mangel på energi, følelse av uvelhet, hodepine, kvalme, oppkast, diaré, uvanlig kraftig svetting, kløende eller rød hud, hevelse, feber eller smerter i noen deler av kroppen (f.eks. bryst, mage, ledd, rygg eller skjelett).
- Infeksjon i blodstrømmen (sepsis)

Andre bivirkninger

Snakk med lege eller sykepleier hvis du opplever noen av bivirkninger som er beskrevet nedenfor.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Redusert nivå av hvite blodceller (leukopeni) – påvises ved blodprøve
- Svakheter eller en generell følelse av mangel på energi eller styrke (asteni)
- Utmattelse (fatigue)
- Hodepine
- Urinveisinfeksjon
- Økt nivå av leverenzymmer – påvises ved blodprøve

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Leddsmerter
- Kløende hud eller kløe
- Besvimelse
- Uregelmessige eller unormalt raske hjerteslag (atrieflimmer eller atrieflutter)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Rytelo oppbevares

Rytelo vil bli oppbevart av helsepersonell på sykehuset eller klinikken. Oppbevaringsinformasjonen er som følger:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP.
- Uåpnet hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rytelo

- Virkestoff er imetelstat. Hvert hetteglass inneholder imetelstatnatrium tilsvarende 47 mg eller 188 mg imetelstat. Etter rekonstituering inneholder hver milliliter oppløsning 31,4 mg/ml imetelstat.
- Andre innholdsstoffer er natriumkarbonat og/eller saltsyre (for justering av pH) – se avsnitt 2 «Rytelo inneholder natrium».

Hvordan Rytelo ser ut og innholdet i pakningen

Rytelo er et hvitt til off-white eller svakt gulaktig pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat). Rytelo leveres som en enkeltdose i hetteglass som inneholder 47 mg eller 188 mg imetelstat.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og på esken etter EXP.

Instruksjoner om klargjøring, administrering og håndtering

Antall hetteglass som benyttes til en enkelt dose vil avhenge av pasientens kroppsvekt.

Rytelo leveres som et hvitt til off-white eller svakt gulaktig frysetørket pulver som kun skal brukes til intravenøs infusjon, og som må rekonstitueres og fortynnes før administrering.

Premedisinering og overvåking ved infusjonsrelaterte reaksjoner

Premedisinering bør administreres før en eventuell dose med Rytelo for å forebygge eller redusere potensialet for infusjonsrelaterte reaksjoner. Pasientene bør premedisineres med difenhydramin (25-50 mg) og hydrokortison (100-200 mg) eller tilsvarende, minst 30 minutter før dosering med Rytelo.

Pasientene bør overvåkes for bivirkninger i minst én time etter at infusjonen er fullført. Se pkt. 4.2 og 4.4 i preparatomtalen for håndtering av symptomer.

Rekonstituering

- Beregn Rytelo-dosen (totalt antall mg) basert på pasientens kroppsvekt (kg).
Kroppsvekt (X kg) × **Dose** (7,1 mg/kg, med mindre dosereduksjon til 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg er nødvendig).
- Fastslå hvor mange Rytelo hetteglass som er nødvendig. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass for å oppnå full dose. Hvert Rytelo hetteglass inneholder 47 mg eller 188 mg.
- Ta hetteglassene med Rytelo ut av kjøleskapet. La hetteglassene stå i 10-15 minutter (skal ikke overstige 30 minutter), slik at de når romtemperatur (20 °C – 25 °C) før rekonstituering.
- Rekonstituer hvert hetteglass med Rytelo i henhold til styrkene og instruksjonene som er angitt nedenfor:
 - *Rytelo hetteglass som inneholder 47 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*
Injiser 1,8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning direkte i hetteglasset med frysetørket pulver for å få et uttakbart volum til administrasjon på 1,5 ml. Den endelige konsentrasjonen med rekonstituert oppløsning vil være 31,4 mg/ml per hetteglass.
 - *Rytelo hetteglass som inneholder 188 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*
Injiser 6,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning direkte i hetteglasset med frysetørket pulver for å få et uttakbart volum til administrasjon på 6,0 ml. Den endelige konsentrasjonen med rekonstituert oppløsning vil være 31,4 mg/ml per hetteglass.

Hvert hetteglass inneholder ekstra mengde for å kompensere for tap av væske under klargjøring og uttak av rekonstituert oppløsning, noe som resulterer i den endelige konsentrasjonen på 31,4 mg/ml som angitt ovenfor.

- Virvle hvert hetteglass forsiktig for å unngå skumming til pulveret er fullstendig rekonstituert (skal ikke overstige 15 minutter). Må ikke ristes.
- Kontroller den rekonstituerte oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før fortynning. Den rekonstituerte oppløsningen i hvert hetteglass skal fremstå som en klar til svakt uklar

- oppløsning, i all hovedsak uten synlige kontaminanter eller partikler. Må ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget eller inneholder partikler.
- Bruk den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart for å klargjøre den fortynnede Rytelo-oppløsningen i infusjonsposen.

Fortynning

- Beregn nødvendig volum av rekonstituert oppløsning for den enkelte pasient basert på pasientens kroppsvekt.

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{Dose (7,1 mg/kg, med mindre dosereduksjon til 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg er nødvendig)}}{31,4 \text{ mg/ml (konsentrasjon med rekonstituert oppløsning)}}$$

- Tilsett nødvendig volum av rekonstituert oppløsning til en 500 ml infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), oppløsning. Kast overskytende væske som er igjen i hetteglasset/hetteglassene, og som ikke er nødvendig for å oppnå den nødvendige dosen.
- Vend forsiktig på infusjonsposen minst fem ganger for å sikre at den rekonstituerte oppløsningen blir godt blandet ut. Ikke rist på infusjonsposen før administrering.

Oppbevaring av fortynnet oppløsning

- Brukes innen 48 timer når oppløsningen er oppbevart i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C (inkluderer den totale tiden fra tidspunktet for rekonstituering til fullført infusjon).
- Brukes innen 18 timer når oppløsningen er oppbevart i romtemperatur ved 20 °C til 25 °C (inkluderer den totale tiden fra tidspunktet for rekonstituering til fullført infusjon).
- Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er påvist i 48 timer ved 2 °C til 8 °C eller i 18 timer ved 20 °C til 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom preparatet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk den som håndterer preparatet sitt ansvar og overskrider normalt ikke 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning ble utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Administrasjonsmåte

- Den fortynnede oppløsningen skal administreres som en intravenøs infusjon over 2 timer (dvs. 250 ml/time). Skal ikke administreres som intravenøs støt- eller bolusdose.
- Redusert infusjonshastighet kan være nødvendig på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner. Dette er beskrevet nedenfor og i tabell 3 under pkt. 4.2 i preparatomtalen.

Endret administrasjonshastighet ved infusjonsrelaterte reaksjoner

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Forekomst	Behandlingsendring
Infusjonsrelaterte reaksjoner (se preparatomtalen, pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 2 eller 3	Første og andre	- Avbryt infusjonen til bedring eller til intensiteten av bivirkningen reduseres til grad 1^a - Start infusjonen igjen ved 50 % av infusjonshastigheten som ble brukt før bivirkningen oppstod (dvs. 125 ml/time)

Grad 1: mild; grad 2: moderat; grad 3: alvorlig

Destruksjon

- Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.