

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rytelo 47 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Rytelo 188 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rytelo 47 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém imetelstate, sódio equivalente a 47 mg de imetelstate.
Após reconstituição, 1 ml da solução contém 31,4 mg de imetelstate.

Rytelo 188 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém imetelstate, sódio equivalente a 188 mg de imetelstate.
Após reconstituição, 1 ml da solução contém 31,4 mg de imetelstate.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó liofilizado branco a esbranquiçado ou ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rytelo é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo, baixo ou intermédio sem uma anomalia citogenética de deleção 5q isolada (sem del 5q) e que tiveram uma resposta insatisfatória ou são inelegíveis para a terapêutica com base em eritropoietina (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Rytelo deve ser administrado e monitorizado sob a supervisão de médicos e profissionais de saúde com experiência em doenças e tratamentos hematológicos.

Recomenda-se a realização de uma contagem completa de células sanguíneas e de testes de função hepática antes da administração de cada dose. Além disso, recomenda-se a realização de contagens semanais de células sanguíneas após as duas primeiras doses (ver secção 4.4).

Deve ser realizado um teste de gravidez antes da administração da primeira dose de Rytelo a mulheres com potencial reprodutivo (ver secção 4.6).

Posologia

A dose recomendada de Rytelo é de 7,1 mg/kg de peso corporal administrada como uma perfusão intravenosa uma vez a cada 4 semanas. Rytelo deve ser descontinuado se os doentes não apresentarem uma redução da carga de transfusão de glóbulos vermelhos (GV) após 24 semanas de tratamento (6 doses) ou se ocorrer uma toxicidade inaceitável em qualquer altura.

Pré-medicação para potenciais reações relacionadas com a perfusão

Os doentes devem ser pré-medicados com difenidramina (25 a 50 mg) e hidrocortisona (100 a 200 mg), ou equivalente, pelo menos 30 minutos antes da administração de Rytelo. Deve ser administrada pré-medicação antes de qualquer dose de Rytelo, para prevenir ou reduzir potenciais reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4).

Modificações da dose

As reduções de dose recomendadas para todas as reações adversas de Grau 3 e Grau 4 encontram-se na Tabela 1.

O tratamento das reações adversas de Grau 3 e de Grau 4 pode exigir um atraso na dose, redução da dose ou a descontinuação do tratamento e é apresentado na Tabela 2, Tabela 3 e Tabela 4. O tratamento com Rytelo deve ser permanentemente interrompido se o doente não conseguir tolerar a dose mais baixa de 4,4 mg/kg.

Tabela 1: Redução da dose recomendada para todas as reações adversas de Grau 3 e Grau 4

Redução da dose	Dose atual	Dose reduzida
Primeira redução da dose	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Segunda redução da dose	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Reações adversas hematológicas de Grau 3 e Grau 4

Adiar a administração de Rytelo se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a $1,0 \times 10^9/l$ ou se as plaquetas forem inferiores a $50 \times 10^9/l$. Modificar a dose conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2: Modificações de dose para reações adversas hematológicas de Grau 3 e Grau 4

Reação adversa	Grau de gravidade ^{a, b}	Ocorrência	Modificação do tratamento
Trombocitopenia (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 3	Primeira	• Adiar o tratamento até as plaquetas serem $\geq 50 \times 10^9/l$ • Reiniciar com o mesmo nível de dose
		Segunda e terceira	• Adiar o tratamento até as plaquetas serem $\geq 50 \times 10^9/l$ • Reiniciar a um nível de dose mais baixo
	Grau 4	Primeira e segunda	• Adiar o tratamento até as plaquetas serem $\geq 50 \times 10^9/l$ • Reiniciar a um nível de dose mais baixo
Neutropenia (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 3	Primeira	• Adiar o tratamento até que as contagens absolutas de neutrófilos sejam $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Reiniciar com o mesmo nível de dose
		Segunda e terceira	• Adiar o tratamento até que as contagens absolutas de neutrófilos sejam $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Reiniciar a um nível de dose mais baixo
	Grau 4	Primeira e segunda	• Adiar o tratamento até que as contagens absolutas de neutrófilos sejam $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Reiniciar a um nível de dose mais baixo

^a Gravidade baseada nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

^b Grau 3: grave; Grau 4: com risco de vida

Reações adversas não hematológicas

As modificações da administração da dose para as reações relacionadas com a perfusão estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Modificações na administração de doses para reações relacionadas com a perfusão

Reação adversa	Grau de gravidade ^{a, b}	Ocorrência	Modificação do tratamento
Reações relacionadas com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 2 ou 3	Primeira e segunda	• Interromper a perfusão até à sua resolução ou até que a intensidade das reações adversas diminua para o Grau 1^b • Reiniciar a perfusão a 50% da taxa de perfusão administrada antes das reações adversas (ou seja, 125 ml/h)
		Terceira	• Para Grau 2, interromper a perfusão. Pode reiniciar na administração da dose seguinte • Para Grau 3, interromper o tratamento
	Grau 4	Primeira	• Parar a perfusão • Administrar cuidados de suporte conforme adequado e interromper o tratamento

^a Gravidade baseada nos CTCAE da NCI, versão 4.03.

^b Grau 1: ligeiro; Grau 2: moderado; Grau 3: grave; Grau 4: risco de vida

As modificações de dose para outras reações adversas ao medicamento, incluindo testes de função hepática elevados, estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4: Modificações da dose para reações adversas não hematológicas

Reação adversa	Grau de gravidade ^{a, b}	Ocorrência	Modificação do tratamento
Outras reações adversas ao medicamento, incluindo testes de função hepática elevados (ver secção 4.8)	Grau 3 ou 4	Primeira e segunda	• Adiar o tratamento até que as reações adversas sejam de Grau 1^b ou no Grau verificado na avaliação inicial • Reiniciar a um nível de dose mais baixa

^a Gravidade baseada nos CTCAE da NCI, versão 4.03.

^b Grau 1: ligeiro; Grau 3: grave; Grau 4: com risco de vida

Doses esquecidas

Se uma dose planeada for esquecida, deve ser administrado Rytelo ao doente logo que possível e o tratamento deve ser continuado conforme prescrito, com um intervalo de 4 semanas entre as doses.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (≥ 65 anos).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina [CrCL] 30 a < 90 ml/min). Não existem dados suficientes em doentes com compromisso renal grave (CrCL 15 a < 30 ml/min) ou doença renal terminal para sustentar uma recomendação de dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com testes de função hepática ligeira a moderadamente alterados (bilirrubina total $\leq$ limite superior da normalidade [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN ou bilirrubina total $> 1\times$ a $1,5\times$ LSN [Grau 1] e qualquer AST) ou (bilirrubina total $> 1,5\times$ a $3\times$ LSN [Grau 2] e qualquer AST). Não existem dados suficientes em doentes com testes de função hepática gravemente alterados (bilirrubina total $> 3\times$ LSN [Grau 3] e qualquer AST) para sustentar uma recomendação de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Rytelo em crianças e adolescentes dos 28 dias a menos de 18 anos não ainda foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de Rytelo em doentes pediátricos com menos de 28 dias.

Modo de administração

Rytelo destina-se a ser utilizado por via intravenosa.

O Rytelo é apenas para utilização única.

Rytelo tem de ser reconstituído e diluído utilizando uma técnica assética sob a supervisão de um profissional de saúde antes da administração como perfusão intravenosa.

Administrar a perfusão intravenosa ao longo de 2 horas (ou seja, 250 ml/h). Para taxas de perfusão reduzidas que possam ser necessárias devido a reações relacionadas com a perfusão, ver a Tabela 3 na secção 4.2. Não administrar como injeção intravenosa ou bólus.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia durante o tratamento com Rytelo, incluindo trombocitopenia de Grau 3 ou Grau 4 nova ou agravada (ver secção 4.8). As contagens completas de células sanguíneas devem ser monitorizadas antes de cada dose de Rytelo, semanalmente após a administração das duas primeiras doses, e para qualquer caso de trombocitopenia de Grau 3 ou Grau 4 ou conforme indicado clinicamente. Os doentes com trombocitopenia de Grau 3 ou Grau 4 devem ser monitorizados quanto a acontecimentos hemorrágicos como precaução. A necessidade de transfusões de plaquetas deve ser avaliada conforme clinicamente adequado. Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente quaisquer sinais ou sintomas de hematomas ou hemorragias. A dose seguinte deve ser adiada e retomada com a mesma dose ou com uma dose reduzida, conforme recomendado (ver secção 4.2).

Neutropenia

Foi notificada neutropenia durante o tratamento com Rytelo, incluindo neutropenia de Grau 3 ou Grau 4 nova ou agravada (ver secção 4.8), e pode ocorrer neutropenia febril. As contagens completas de células sanguíneas devem ser monitorizadas antes de cada dose de Rytelo, semanalmente após a

administração das duas primeiras doses, e para qualquer caso de neutropenia de Grau 3 ou Grau 4. Os doentes com neutropenia de Grau 3 ou Grau 4 devem ser monitorizados quanto a infeções, incluindo sépsis, como precaução. Devem ser administrados fatores estimulantes das colónias de granulócitos e terapêuticas anti-infecciosas conforme indicado clinicamente. Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente quaisquer sinais ou sintomas de neutropenia, como febre ou infeção. A dose seguinte deve ser adiada e retomada com a mesma dose ou com uma dose reduzida, conforme recomendado (ver secção 4.2).

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão durante o tratamento com Rytelo e foram geralmente de gravidade ligeira ou moderada (ver secção 4.8). Os sintomas mais frequentes foram dores de cabeça e dores nas costas. Outras reações adversas notáveis foram hipotensão de Grau 3, hipertensão, crise hipertensiva e dor torácica não cardíaca. Os doentes tiveram normalmente uma reação relacionada com a perfusão durante ou pouco depois do fim da perfusão.

Os doentes devem receber pré-medicação pelo menos 30 minutos antes da administração de Rytelo para reduzir o risco de sofrerem reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.2). Os doentes devem ser monitorizados quanto a reações adversas durante pelo menos uma hora após a conclusão da perfusão.

Gerir os sintomas de reações relacionadas com a perfusão com cuidados de suporte e considerar a interrupção da perfusão, a diminuição da taxa de perfusão ou a descontinuação do tratamento com base na gravidade e frequência da ocorrência, conforme recomendado (ver secção 4.2).

Toxicidade embriofetal

Com base em resultados em animais, o Rytelo pode causar danos embriofetais quando administrado a uma mulher grávida. A administração de imetelstate a ratinhos e coelhas prenhes durante o período de organogénese resultou em mortalidade embriofetal em exposições maternas (AUC) $\geq 3,4$ vezes a exposição humana na dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

As mulheres grávidas devem ser informadas do risco potencial para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Rytelo e durante pelo menos uma semana após a última dose (ver secção 4.6).

Excipientes com efeito conhecido

Sódio

Este medicamento contém 35 mg de sódio (a dose de um doente com 80 kg) por dose ou aproximadamente 1,8% da ingestão diária máxima recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2 g de sódio para um adulto.

O sódio adicional será introduzido através de uma solução contendo sódio utilizada na preparação para a administração (ver secção 6.6). Isto deve ser considerado em relação à ingestão total de sódio para o doente de todas as fontes por dia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação em seres humanos (ver secção 5.2).

O imetelstate é um inibidor *in vitro* do BCRP, OAT1, OATP1B1 e OATP1B3 em concentrações semelhantes às atingidas no dia da administração do imetelstate. O risco de uma interação, causando o aumento das concentrações plasmáticas de um substrato coadministrado, diminui com o rápido declínio das concentrações plasmáticas de imetelstate e não é provavelmente relevante nos dias seguintes do intervalo de dose.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/ contraceção em mulheres

O estado de gravidez das mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Rytelo (ver secção 4.2).

As mulheres com potencial para engravidar deverão usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Rytelo e durante pelo menos uma semana após a última dose.

Gravidez

Não existem dados da utilização de imetelstate em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais demonstraram que o imetelstate pode causar perdas embrionárias ou fetais (ver secção 5.3). O imetelstate não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o imetelstate é excretado no leite materno humano.

Não existem dados sobre a presença de imetelstate ou dos seus metabolitos no leite humano, efeitos sobre a criança lactente ou efeitos na produção de leite. Não pode ser excluído um risco para a criança lactente. Devido ao potencial de reações adversas em crianças lactentes, as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com Rytelo e durante uma semana após a última dose.

Fertilidade

Com base em resultados obtidos em animais, o imetelstate pode afetar a fertilidade em fêmeas com potencial reprodutivo (ver secção 5.3). Não há dados humanos sobre o efeito do imetelstate na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rytelo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. A capacidade de reação durante a realização destas tarefas pode ser prejudicada devido aos potenciais efeitos de astenia e reações relacionadas com a perfusão, tais como mal-estar, dor no peito e crise hipertensiva após a administração do tratamento (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado até que os sintomas que afetam a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas tenham desaparecido.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes associadas ao Rytelo foram trombocitopenia (94%), leucopenia (93%), neutropenia (92%), aspartato aminotransferase (AST) aumentada (48%), alanina aminotransferase (ALT) aumentada (42%), fosfatase alcalina (ALP) aumentada (41%), astenia (26%) e cefaleia (16%).

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas (Grau ≥ 3) foram a neutropenia (69%) e a trombocitopenia (63%).

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas foram sépsis (1,7%), infecção do trato urinário (1,7%), fibrilhação auricular (1,1%), hemorragia das varizes esofágicas (1,1%), síncope (1,1%) e trombocitopenia (1,1%).

A frequência de interrupção do tratamento devido a reações adversas foi de 13%. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento foram a trombocitopenia (6,3%) e a neutropenia (6,3%).

A frequência da redução ou do adiamento da dose devido a reações adversas é de 65%. As reações adversas mais frequentes que levaram à modificação ou interrupção da dose foram a neutropenia (51%) e a trombocitopenia (45%).

Tabela de resumo das reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se em dados agregados dos ensaios clínicos realizados em 175 doentes com SMD de risco baixo a intermédio-1, anemia dependente de transfusão e que eram recidivantes ou refratários ou inelegíveis para tratamento com AES e tratados com imetelstate na dose recomendada. Os doentes foram tratados com Rytelo durante uma mediana de 7,8 meses.

As reações adversas estão indicadas abaixo por classe de órgãos do sistema MedDRA e por frequência dentro de cada classe de órgãos do sistema, com as reações adversas mais frequentes em primeiro lugar. A frequência de reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Reações adversas em doentes com SMD de risco baixo a intermédio-1 tratados com Rytelo no estudo MDS3001 de Fase 2 e 3

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência (todos os graus)	Todos os graus (N = 175)	Graus ≥ 3 (N = 175)
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário ^a	Muito frequente	12%	2,3%
	Sépsis ^b	Frequente	4,0%	4,0%
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia ^c	Muito frequente	94%	63%
	Neutropenia ^c	Muito frequente	92%	69%
	Leucopenia ^c	Muito frequente	93%	56%
Doenças do sistema imunitário	Reações relacionadas com a perfusão ^d	Frequente	8,6%	3,4%
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequente	16%	1,7%
	Síncope ^e	Frequente	4,6%	1,7%
Cardiopatias	Fibrilhação auricular ^f	Frequente	3,4%	1,1%
Vasculopatias	Hematoma	Frequente	5,7%	0,6%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe	Frequente	5,1%	0
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal ^g	Frequente	6,3%	1,7%
Afeções hepatobiliares	Aspartato aminotransferase aumentada ^c	Muito frequente	48%	2,3%

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência (todos os graus)	Todos os graus (N = 175)	Graus ≥ 3 (N = 175)
	Alanina aminotransferase aumentada ^c	Muito frequente	42%	4,0%
	Fosfatase alcalina aumentada ^c	Muito frequente	41%	0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Frequente	5,1%	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Frequente	6,9%	0
Doenças renais e urinárias	Hematúria	Frequente	4,6%	1,1%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia ^h	Muito frequente	26%	0,6%

^a Infecção do trato urinário inclui infecção do trato urinário, infecção do trato urinário por *Escherichia* e cistite.

^b Sepsis inclui sépsis, sépsis enterocócica, sépsis por *Escherichia*, sépsis neutropénica e urosépsis.

^c Trombocitopenia (contagem de plaquetas diminuída), neutropenia (contagem de neutrófilos diminuída), leucopenia (contagem de glóbulos brancos diminuída), AST aumentada, ALP aumentada e ALT aumentada baseiam-se nos valores laboratoriais.

^d Reações relacionadas com a perfusão incluem dor abdominal, dor abdominal superior, artralgia, astenia, dor nas costas, dor óssea, dor no peito, diarreia, desconforto, dispneia, eritema, rubor, dor de cabeça, hiperidrose, hipertensão, crise hipertensiva, hipotensão, doença, mal-estar, náuseas, dor torácica não cardíaca, edema periférico, eritema palmar, prurido, pirexia, dor na coluna, urticária e vômitos. Apenas foram incluídos os acontecimentos considerados relacionados com reações relacionadas com a perfusão.

^e Síncope inclui perda de consciência, pré-síncope e síncope.

^f Fibrilhação auricular inclui a fibrilhação auricular e o flutter auricular.

^g Hemorragia gastrointestinal inclui a hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematoquezia, hemorragia hemorroidária, hemorragia intestinal, hemorragia retal e hemorragia das varizes do esófago.

^h Astenia inclui astenia e fadiga.

Descrição de reações adversas selecionadas

Trombocitopenia

A trombocitopenia ocorreu em 94,3% dos doentes que receberam imetelstate. A incidência de trombocitopenia de Grau 3 ou Grau 4 foi de 62,9%. A mediana de tempo o primeiro início de acontecimentos de ≥ Grau 3 foi 5 (variação: 1,7, 89,7) semanas. A duração mediana da trombocitopenia para acontecimentos ≥ Grau 3 foi de 1,4 (variação: 0,1, 15,0) semanas. (ver secções 4.2 e 4.4) Trombocitopenia (acontecimentos adversos emergentes do tratamento de qualquer Grau) levou à redução da dose ou ao adiamento do ciclo em 24,6% e 44,6% dos doentes, respetivamente. O tratamento foi interrompido de forma permanente em 6,3% dos doentes.

Neutropenia

A neutropenia ocorreu em 92,0% dos doentes que receberam imetelstate. A incidência de neutropenia de Grau 3 ou Grau 4 foi de 69,1%. O tempo mediano para o primeiro início de acontecimentos ≥ Grau 3 foi de 4,3 (variação: 1,0, 118,6) semanas. A duração mediana da neutropenia para acontecimentos ≥ Grau 3 foi de 2,0 (variação: 0,0, 16,7) semanas. (ver secções 4.2 e 4.4) A neutropenia (acontecimentos adversos emergentes do tratamento de qualquer Grau) levou à redução da dose ou ao adiamento do ciclo em 36,6% e 50,3% dos doentes, respetivamente. O tratamento foi interrompido de forma permanente em 6,3% dos doentes.

Reações relacionadas com a perfusão

As reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 8,6% dos doentes que receberam imetelstate. As incidências de reações relacionadas com a perfusão de Grau 3 ou Grau 4 foram de 3,4%. As reações relacionadas com a perfusão foram geralmente de gravidade ligeira ou moderada. As reações relacionadas com a perfusão mais frequentes foram dores de cabeça (3,4%) e dores nas costas (2,3%). Outras reações relacionadas com a perfusão relevantes foram acontecimentos de Grau 3 de hipotensão (0,6%), hipertensão (0,6%), crise hipertensiva (0,6%) e dor torácica não cardíaca (0,6%). As reações relacionadas com a perfusão ocorreram normalmente durante ou pouco depois do final da perfusão (ver secções 4.2 e 4.4). As reações relacionadas com a perfusão levaram à redução da dose ou ao adiamento do ciclo em 0,6% dos doentes ou à interrupção temporária ou descontinuação da perfusão em 5,7% dos doentes. O tratamento foi interrompido de forma permanente em 0,6% dos doentes.

Afeções hepatobiliares

AST aumentada, ALT aumentada e ALP aumentada ocorreram em 48,0%, 41,7% e 41,1% dos doentes a receber imetelstate, respetivamente. A incidência de acontecimentos de Grau 3 ou Grau 4 foi de 2,3%, 4,0% e 0%, respetivamente. O tempo mediano para o primeiro início de eventos de Grau ≥ 3 foi de 30,4 (variação: 25,9, 63,1) semanas para AST aumentada e 32,0 (variação: 1,0, 84,1) semanas para ALT aumentada. A duração mediana dos acontecimentos de Grau ≥ 3 foi de 1,2 (variação: 0,4, 2,4) semanas para AST aumentada e 1,5 (variação: 0,7, 4,0) semanas para ALT aumentada. Os acontecimentos (acontecimentos adversos emergentes do tratamento de qualquer grau) levaram ao adiamento do ciclo em 1,7% dos doentes para AST aumentada e 0,6% para ALT aumentada. Nenhum acontecimento levou à interrupção do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Anexo V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem ou de administração incorreta (por exemplo, por injeção intravenosa ou bólus), os doentes devem ser monitorizados para detetar quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser administrado tratamento sintomático adequado e cuidados padrão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, Outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX80

Mecanismo de ação

O imetelstate é um oligonucleótido inibidor da telomerase que se liga à região molde do componente ARN da telomerase humana (hTR), o que impede a ligação ao telómero.

Sabe-se que a atividade da telomerase e a expressão do ARN da transcriptase reversa da telomerase humana (hTERT) estão significativamente aumentadas na SMD e nas células estaminais e progenitoras malignas. O tratamento com imetelstate leva à redução do comprimento dos telómeros, à inibição da proliferação de células estaminais e progenitoras malignas e à indução da morte celular apoptótica, levando à redução dos clones malignos.

Efeitos farmacodinâmicos

Imunogenicidade

Durante o tratamento com imetelstate na dose recomendada, foram detetados anticorpos antifármaco (AAF) em 17% dos participantes. Não foram observadas evidências do impacto dos AAF na farmacocinética, eficácia ou segurança, no entanto, os dados são ainda limitados.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do imetelstate foi avaliada num ensaio IMerge (MDS3001) de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, multicêntrico em 178 doentes adultos inscritos com SMD de risco baixo ou intermédio-1 do Sistema Internacional de Classificação de Prognóstico (IPSS) que eram dependentes de transfusão (necessitando de ≥ 4 unidades de glóbulos vermelhos (GV) num período de 8 semanas durante as 16 semanas anteriores à aleatorização). O diagnóstico de SMD para inclusão teve como base a classificação da OMS de 2008. Os doentes elegíveis deviam não ter respondido, ter perdido a resposta ou não ser elegíveis para agentes estimuladores da eritropoiese (AAE); e ter uma contagem absoluta de neutrófilos de $1,5 \times 10^9/l$ ou superior e plaquetas $75 \times 10^9/l$ ou superior. Os doentes não eram elegíveis se tivessem uma anomalia citogenética de deleção 5q (del5q) ou se tivessem recebido tratamento prévio com lenalidomida ou agentes hipometilantes.

Os participantes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receberem uma perfusão intravenosa de imetelstate (n = 118) 7,1 mg/kg ou placebo (n = 60) administrada durante 2 horas uma vez a cada 4 semanas até à progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do estudo. A aleatorização foi estratificada por carga transfusional prévia de GV e por grupo de risco IPSS. Os doentes foram pré-tratados com um anti-histamínico e um corticosteroide antes do tratamento para atenuar as reações relacionadas com a perfusão. Os atrasos de dose ou reduções de dose para toxicidades de Grau 3 ou Grau 4 observadas na altura da dose seguinte planeada foram avaliados de acordo com as alterações de dose especificadas (ver secção 4.2). Todos os doentes receberam cuidados de suporte, que incluíram transfusões de GV.

Dos 178 doentes inscritos, 62% eram do sexo masculino e 80% brancos. A mediana de idades foi de 72 anos (variação: 39 a 87 anos) com 20% (36/178) dos doentes < 65 , 47% (84/178) ≥ 65 a < 75 e 33% (58/178) ≥ 75 anos de idade. Um total de 118 doentes recebeu imetelstate durante uma mediana de 7,8 meses (variação: 0,03 a 32,5 meses) e 59 doentes receberam placebo durante uma mediana de 6,5 meses (variação: 0,03 a 26,7 meses). A mediana do tempo de seguimento foi de 19,5 meses (variação: 1,4 a 36,2) no grupo do imetelstate e 17,5 meses (variação: 0,7 a 34,3) no grupo do placebo. As principais características da doença na situação basal da população de eficácia são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: Características da doença na situação basal de doentes com SMD no estudo de Fase 3 MDS3001

Características da doença	Imetelstate (N = 118)	Placebo (N = 60)
Tempo desde o diagnóstico original		
Mediana de anos	3,5	2,8
Pontuação ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: Assintomático	42 (35,6)	21 (35)
1: Sintomático totalmente ambulatorio	70 (59,3)	39 (65)
2: Sintomático de cama menos de 50% do dia	6 (5,1)	0
Classificação de risco IPSS, n (%)		
Baixa	80 (67,8)	39 (65)
Intermédia-1	38 (32,2)	21 (35)
Carga anterior de transfusão de GV^a, n (%)		
4 a 6 unidades	62 (52,5)	33 (55)
> 6 unidades	56 (47,5)	27 (45)
Classificação da OMS (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Em falta	1 (0,8)	0
Eritropoietina (EPO) sérica na situação basal, n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Em falta	5 (4,2)	2 (3,3)
Utilização prévia de AEE, n (%)		
Sim	108 (91,5)	52 (86,7)
Não	10 (8,5)	8 (13,3)

Abreviaturas: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; AEE = agente estimulador da eritropoiese; IPSS = Sistema Internacional de Classificação de Prognóstico (International Prognostic Scoring System); SMD = síndrome mielodisplásica; RS⁺ = sideroblastos em anel positivos; RS⁻ = sideroblastos em anel negativos; OMS = Organização Mundial de Saúde.

^a A carga prévia de transfusão de GV é definida como o número máximo de unidades de GV transfundidas num período de 8 semanas durante as 16 semanas anteriores à aleatorização.

^b RS⁺ inclui: anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS)/citopenia refratária com displasia multilinear e ≥ 15% de sideroblastos em anel (RCMD-RS).

^c RS⁻ inclui: outros.

A eficácia foi determinada com base na proporção de doentes que alcançaram a independência da transfusão de GV às 8 semanas e 24 semanas (IT-GV). A IT-GV foi definida como a ausência de transfusão(ões) de GV durante qualquer período consecutivo de 8 semanas (56 dias), e durante qualquer período consecutivo de 24 semanas (168 dias), respetivamente, independentemente das descontinuações de tratamento ou utilização de terapêutica contra o cancro subsequente (estratégia de política de tratamento). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia no estudo de Fase 3 MDS3001

	Imetelstate (N = 118)	Placebo (N = 60)
Taxa de IT-GV ≥ 8-semanas nas primeiras 24 semanas ^a		
IT-GV de ≥ 8-semanas, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
IC de 95% para a taxa de resposta (%) ^b	(22,4, 39,7)	(3,8, 20,5)
Diferença em % (IC de 95%) ^c	20,5 (6,8, 31,5)	
Valor p ^d	0,002	
Taxa de IT-GV ≥ 24-semanas nas primeiras 48 semanas ^a		
IT-GV de ≥ 24-semanas, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
IC de 95% para a taxa de resposta (%) ^b	(17,9, 34,3)	(0,4, 11,5)
Diferença em % (IC de 95%) ^c	22,1 (10,3, 31,5)	
Valor p ^d	< 0,001	

IC = intervalo de confiança; GV = glóbulos vermelhos; IT = independência da transfusão.

^a IT independentemente da descontinuação do tratamento ou da utilização de terapia anti-cancro subsequente (estratégia de política de tratamento).

^b O IC de 95% para a taxa de resposta com base no intervalo de confiança exato de Clopper-Pearson.

^c O IC de 95% para a diferença com base no método da pontuação de Wilson.

^d O valor-p é baseado no teste de Cochran Mantel-Haenszel estratificado por carga anterior de transfusão de GV (≤ 6 vs. > 6 unidades de GV) e grupo de risco IPSS (baixo vs. intermédio-1).

A duração mediana de IT-GV ≥ 8 semanas foi de 51,6 semanas e o aumento mediano da hemoglobina (Hb) durante o período mais longo de IT-GV foi de 3,55 g/dl nos respondedores ao imetelstate.

O efeito do tratamento com imetelstate na IT-GV ≥ 8 semanas foi consistente em todos os subgrupos de características da doença clinicamente relevantes, incluindo em doentes sem sideroblastos em anel.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rytelo no tratamento das síndromes mielodisplásicas, incluindo a leucemia mielomonocítica juvenil, em um ou mais subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O imetelstate é administrado por perfusão intravenosa. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

Em indivíduos com SMD que receberam uma perfusão intravenosa de 7,1 mg/kg de imetelstate durante 2 horas, a concentração máxima média geométrica (coeficiente de variação [CV] %) (C_{máx}) no plasma foi de 89,5 mcg/ml (27,3%) com concentrações máximas observadas no final da perfusão. Com base na C_{máx}, o imetelstate não se acumula entre os ciclos de tratamento após uma dose a cada quatro semanas em doentes com SMD.

Distribuição

A ligação do imetelstate às proteínas plasmáticas humanas foi 94%.

Biotransformação

O imetelstate é provavelmente metabolizado por nucleases nos tecidos em fragmentos mais pequenos.

Eliminação

A média geométrica (CV%) da semivida aparente do imetelstate no plasma é de aproximadamente 4,9 horas (43,2%) em doentes com SMD após uma dose de 7,1 mg/kg.

Linearidade/não-linearidade

AUC_{0-24h} plasmática do imetelstate aumenta de forma mais do que proporcional à dose ao longo do intervalo de dose de 0,4 a 11,0 mg/kg.

Populações especiais

Não estão disponíveis dados relevantes para a avaliação da farmacocinética do imetelstate em populações especiais.

Entre os indivíduos com SMD, que receberam imetelstate durante o Estudo MDS3001, com base no teste de função hepática (NCI-ODWG), 31 indivíduos apresentaram testes de função hepática ligeiramente alterados (bilirrubina total $\leq$ LSN e AST $>$ LSN, ou bilirrubina total $> 1\times$ a $1,5\times$ LSN (Grau 1) e qualquer AST), 17 indivíduos tinham testes de função hepática moderadamente anormais (bilirrubina total $> 1,5\times$ a $3\times$ LSN (Grau 2) e qualquer AST) e 2 indivíduos tinham severamente testes de função hepática alterados (bilirrubina total $> 3\times$ LSN (Grau 3) e qualquer AST).

Com base na depuração da creatinina (CrCL), 42 indivíduos tinham compromisso renal ligeiro (CrCL 60 a < 90 ml/min), 39 indivíduos tinham compromisso renal moderado (CrCL 30 a < 60 ml/min) e um indivíduo tinha compromisso renal grave (CrCL 15 a < 30 ml/min).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Em estudos com ratos aos 6 meses e macacos aos 9 meses, foram observados aumentos relacionados com a dose nos pesos do fígado e dos rins. A análise microscópica revelou alterações hepáticas ligeiras a moderadas (focos de células inflamatórias, aumento das células de Kupffer, deposição de pigmentos, telangiectasias) e alterações renais (espessamento mesangial, glomerulonefrite/esclerose, deposição intersticial, hemorragia tubular renal, cilindros de proteínas). Estas alterações foram totalmente recuperadas ou reduzidas em gravidade após as 8 a 14 semanas do período livre de tratamento. Não se registaram alterações significativas nos parâmetros da função hepática ou renal. Nestes estudos, o nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) em ratos e a dose mais elevada não gravemente tóxica (HNSTD) em macacos foram identificados como as doses mais elevadas administradas, que produziram exposições que foram até 2,4 e 28,1 vezes, respetivamente, a exposição humana na dose clínica recomendada.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o imetelstate.

Genotoxicidade

O imetelstate não apresentou potencial genotóxico em estudos *in vitro* e *in vivo*.

Fertilidade

A avaliação dos efeitos nos órgãos reprodutores em estudos de toxicidade crónica de dose repetida indica o potencial para uma diminuição da fertilidade feminina. Foi observada atrofia do endométrio uterino em macacos aos quais foi administrado 14,1 mg/kg uma vez por semana durante 9 meses, com uma exposição média (com base na AUC) que é aproximadamente 20,0 vezes superior à exposição humana com a dose clínica recomendada. Este efeito foi reversível após um período de recuperação de 14 semanas.

Não foram observadas alterações grosseiras ou histológicas nos tecidos reprodutores masculinos em qualquer dose testada em estudos de toxicidade crônica de dose repetida (até 18,8 mg/kg em ratos e 14,1 mg/kg em macacos), com exposições médias (com base na AUC) que são 2,4 vezes (ratos) e 28,1 vezes (macacos) a exposição humana na dose clínica recomendada.

Desenvolvimento embriofetal

Em estudos de toxicidade do desenvolvimento embriofetal, foram administradas doses de imetelstate de 4,7, 14,1 ou 28,2 mg/kg a ratinhos e coelhas prenhes durante o período de organogénese. O imetelstate não foi teratogénico e não houve evidência de quaisquer malformações fetais em ratos. Foram registados aumentos de esternébras fundidas a 28,2 mg/kg em coelhos, uma dose considerada tóxica para a mãe com base na diminuição do peso corporal médio gestacional. Foram observados efeitos letais no embrião a 28,2 mg/kg em ambas as espécies, notados como um aumento da perda pós-implantação devido a um aumento das reabsorções precoces, resultando numa diminuição dos fetos viáveis e do tamanho da ninhada por animal. Não foi observado um aumento significativo da perda pós-implantação em exposições (com base na AUC) até 1,5 vezes (ratinhos) ou 13,0 vezes (coelhos) a exposição humana na dose clínica recomendada. A importância destes efeitos no ser humano é desconhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

4 anos.

Solução preparada

Solução reconstituída

Utilizar imediatamente para preparar a solução diluída para perfusão intravenosa.

Solução diluída

Utilizar no prazo de 48 horas quando conservado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C (inclui o tempo total desde o momento da reconstituição até à conclusão da perfusão).

Utilizar no prazo de 18 horas quando conservado à temperatura ambiente entre 20 °C e 25 °C (inclui o tempo total desde o momento da reconstituição até à conclusão da perfusão).

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada por 48 horas a 2 °C a 8 °C ou por 18 horas a 20 °C a 25 °C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas

entre 2 °C e 8 °C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham sido efetuadas em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição (ver secção 6.3).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Rytelo 47 mg pó para concentrado para solução para perfusão é um frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 transparente, de 8 ml, com uma rolha de borracha clorobutílica e um vedante de alumínio flip-off com uma tampa de plástico verde escura.
Dimensão da embalagem: 1 frasco para injetáveis.

Rytelo 188 mg pó para concentrado para solução para perfusão é um frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 transparente, de 10 ml, com uma rolha de borracha clorobutílica e um vedante de alumínio flip-off com uma tampa de plástico azul real.
Dimensão da embalagem: 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única.

Instruções de preparação, administração e manuseamento

Rytelo é fornecido como um pó liofilizado branco a esbranquiçado ou ligeiramente amarelo para perfusão intravenosa e deve ser reconstituído e diluído antes da administração.

Reconstituição

- Calcular a dose de Rytelo (total de mg) com base no peso corporal do doente (kg):
Peso corporal (X kg) × **Dose** (7,1 mg/kg, exceto se se justificar uma redução da dose para 5,6 mg/kg ou 4,4 mg/kg).
- Determinar o número de frascos para injetáveis de Rytelo necessários. Poderá ser necessário mais do que um frasco para obter uma dose completa. Cada frasco para injetáveis de Rytelo contém 47 mg ou 188 mg.
- Retirar os frascos para injetáveis de Rytelo do frigorífico. Deixar os frascos para injetáveis assentar durante 10 a 15 minutos (não exceder 30 minutos) para aquecer até à temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C antes da reconstituição.
- Reconstituir cada frasco para injetáveis de Rytelo de acordo com a posologia e instruções especificadas abaixo:
 - *Frascos para injetáveis de Rytelo contendo 47 mg de pó para concentrado para solução para perfusão*
Injetar 1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) diretamente sobre o pó liofilizado para um volume de administração de 1,5 ml. A concentração final da solução reconstituída será de 31,4 mg/ml por frasco para injetáveis.
 - *Frascos para injetáveis de Rytelo contendo 188 mg de pó para concentrado para solução para perfusão*
Injetar 6,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) diretamente sobre o pó liofilizado para um volume de administração de 6,0 ml. A concentração final da solução reconstituída será de 31,4 mg/ml por frasco para injetáveis.

Cada frasco contém um excesso de enchimento para ter em conta a perda de líquido durante a preparação e extração da solução reconstituída, resultando na concentração final de 31,4 mg/ml acima especificada.

- Rodar suavemente cada frasco para evitar a formação de espuma até que o pó esteja completamente reconstituído (não mais de 15 minutos). Não agitar.
- Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para detetar partículas e descoloração antes da diluição. A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve apresentar-se como uma solução límpida a ligeiramente turva, essencialmente isenta de contaminantes e/ou partículas visíveis. Não utilizar em caso de descoloração ou presença de partículas.
- Utilizar a solução reconstituída imediatamente para preparar a solução diluída de Rytelo no saco de perfusão (ver secção 6.3).

Diluição

- Calcular o volume de solução reconstituída necessário para o doente com base no peso corporal do doente.

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{Dose (7,1 mg/kg, exceto se se justificar uma redução da dose para 5,6 mg/kg ou 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (concentração da solução reconstituída)}}$$

- A um saco de perfusão de 500 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), adicionar o volume necessário de solução reconstituída no saco de perfusão. Deitar fora qualquer excesso de líquido remanescente no(s) frasco(s) para injetáveis que não seja necessário para atingir a dose necessária.
- Inverter suavemente o saco de perfusão pelo menos 5 vezes para garantir que a solução reconstituída está bem misturada. Não agitar o saco de perfusão antes da administração.

Conservação da solução diluída

- Utilizar no prazo de 48 horas quando conservado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C (inclui o tempo total desde o momento da reconstituição até à conclusão da perfusão), ver secção 6.3.
- Utilizar no prazo de 18 horas quando armazenado à temperatura ambiente entre 20 °C e 25 °C (inclui o tempo total desde o momento da reconstituição até à conclusão da perfusão), ver secção 6.3.

Eliminação

- Não há requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de março de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rytelo 47 mg pó para concentrado para solução para perfusão
imelstate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém imelstate, sódio equivalente a 47 mg de imelstate. Após reconstituição, 1 ml de solução contém 31,4 mg de imelstate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: carbonato de sódio e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH).
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso intravenoso após reconstituição e diluição.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1894/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rytelo 47 mg pó para concentrado

imetelstate

Utilização intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização IV após reconstituição e diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

47 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rytelo 188 mg pó para concentrado para solução para perfusão
imetelstate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém imetelstate, sódio equivalente a 188 mg de imetelstate. Após reconstituição, 1 ml de solução contém 31,4 mg de imetelstate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: carbonato de sódio e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH).
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso intravenoso após reconstituição e diluição.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1894/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rytelo 188 mg pó para concentrado

imetelstate

Utilização intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização IV após reconstituição e diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

188 mg

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rytelo 47 mg pó para concentrado para solução para perfusão Rytelo 188 mg pó para concentrado para solução para perfusão imetelstate

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rytelo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rytelo
3. Como lhe será administrado Rytelo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rytelo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rytelo e para que é utilizado

Rytelo é um medicamento que contém a substância ativa imetelstate. O imetelstate é um tipo de medicamento denominado «inibidor da telomerase».

Rytelo é utilizado em adultos com anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos) causada por síndromes mielodisplásicas (SMD), um tipo de cancro. É utilizado para tratar a anemia em doentes que necessitam de transfusões de glóbulos vermelhos e que não respondem bem ou não podem receber uma terapêutica à base de eritropoietina (uma hormona que estimula a produção de glóbulos vermelhos).

Na SMD, a medula óssea não produz células sanguíneas saudáveis em quantidade suficiente e existem células anómalas no sangue e/ou na medula óssea que não se desenvolvem corretamente. Isto pode resultar em anemia e fazer com que sinta cansaço ou com falta de energia.

Rytelo atua através do bloqueio de uma enzima (proteína) denominada «telomerase» que ajuda as células cancerosas a crescer e a dividir-se. Isto impede o crescimento de células cancerosas anormais na medula óssea e permite que a medula óssea produza células sanguíneas normais, o que pode fazer com que sinta menos cansaço.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rytelo

Não tome Rytelo

- se tem alergia ao imetelstate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro **antes de lhe ser administrado** Rytelo se:

- for uma mulher que possa ter filhos - ver «Gravidez e amamentação e Fertilidade» na secção 2.
- teve recentemente reacções como fazer hematomas mais facilmente, sangramento superior ao esperado, hemorragias nasais, sangue na urina ou nas fezes, ou quaisquer outros sinais de hemorragia.
- tem sinais de infeção, tais como febre, arrepios, sensação de mal-estar ou qualquer outro sinal de infeção.

As condições de hemorragia, hematomas ou infeção podem agravar-se se determinados tipos de células sanguíneas começarem a diminuir depois de ter recebido Rytelo - ver «Efeitos indesejáveis graves» na secção 4.

Para manter o controlo das suas contagens de células sanguíneas e monitorizar os efeitos indesejáveis específicos, o seu médico ou enfermeiro irá:

- realizar análises ao sangue antes de cada dose,
- realizar análises ao sangue adicionais todas as semanas após as duas primeiras doses, e
- pode dar-lhe medicamentos para ajudar a combater infeções ou para produzir mais células sanguíneas se a sua contagem de células sanguíneas for baixa.

Os efeitos indesejáveis denominados «**reações relacionadas com a perfusão**» podem ocorrer durante ou pouco depois de lhe ser administrado Rytelo. Estas reacções podem ser ligeiras a graves. Para ajudar a prevenir estas reacções, ser-lhe-ão administrados medicamentos pelo menos 30 minutos antes de receber Rytelo e será acompanhado(a) de perto durante pelo menos uma hora depois da administração da dose.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver sinais de uma reação relacionada com a perfusão, incluindo: tensão arterial baixa ou muito alta; falta de ar súbita; falta de energia; não se sentir bem; dor de cabeça; sensação de enjoo (náuseas); vómitos; diarreia; suor intenso involuntário; pele vermelha ou com comichão; inchaço; febre; ou dor em algumas partes do corpo (como dores no peito, estômago, articulações, costas ou ossos) - ver também a secção 4 «Efeitos indesejáveis possíveis».

Crianças ou adolescentes

O Rytelo não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto deve-se ao facto de não se saber se o medicamento é seguro para utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e Rytelo

Informe o seu médico se estiver a tomar, tomou recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

É importante que informe o seu médico se estiver grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar antes de começar a tomar Rytelo.

- **Gravidez**
O imetelstate **não é recomendado** durante a gravidez e em mulheres que possam ter filhos, mas não estejam a usar contraceção.

Recomenda-se às mulheres que possam engravidar que utilizem métodos contraceptivos eficazes (anticoncecionais) durante o tratamento com Rytelo e durante pelo menos 1 semana após a última dose. Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre a melhor forma de contraceção para evitar uma gravidez. **Informe imediatamente o seu médico** se engravidar ou se pensa estar grávida durante o tratamento com Rytelo. O seu médico ou enfermeiro irá verificar se não está grávida através de um teste antes de iniciar o tratamento.

- **Amamentação**

Desconhece-se se o imetelstate é excretado no leite materno humano. Não pode ser excluído um risco para a criança lactente. **Não amamentar**- durante o tratamento com Rytelo - e durante 1 semana após a última dose.

Fertilidade

O Rytelo pode reduzir a fertilidade nas mulheres. Isto significa que, se for mulher, pode ter dificuldade em engravidar durante ou após o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Rytelo pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar ferramentas ou máquinas. Não conduza, ande de bicicleta ou utilize ferramentas ou máquinas se sentir cansaço ou fraqueza ou se tiver quaisquer sintomas que possam afetar a sua capacidade de fazer estas coisas até os sintomas desaparecerem - ver secção 4 «Efeitos indesejáveis possíveis».

Rytelo contém sódio

Este medicamento contém 35 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha) em cada dose (a dose de um doente com 80 kg). Isto é equivalente a cerca de 1,8% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como lhe será administrado Rytelo

Rytelo ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro com experiência no tratamento de doenças do sangue.

Como lhe é administrado Rytelo

- O medicamento é administrado na veia sob a forma de perfusão (gota a gota).
- O Rytelo é normalmente administrado ao longo de 2 horas.
- Este medicamento é administrado a cada 4 semanas.

Qual a quantidade de Rytelo que lhe será administrada

A dose recomendada é de 7,1 mg de Rytelo por cada quilograma de peso corporal. O seu médico decidirá se a dose é adequada para si. Dependendo de como reage ao medicamento, o seu médico pode:

- interromper e reiniciar a perfusão mais lentamente
- adiar a administração da perfusão e marcá-la para outro dia
- reduzir a sua dose
- ou interromper o tratamento com Rytelo.

O seu médico irá decidir sobre quanto tempo irá receber o tratamento com Rytelo.

Medicamentos administrados antes do tratamento com Rytelo

Pelo menos 30 minutos antes de cada dose de Rytelo, o seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe medicamentos para ajudar a diminuir os efeitos indesejáveis causados pela perfusão (reações relacionadas com a perfusão) - ver secção 2 «Advertências e precauções» e secção 4 «Efeitos indesejáveis possíveis» para mais informações.

Se falhar uma dose

Se faltar ou adiar um agendamento para uma dose de Rytelo, é muito importante agendar outra marcação o mais rapidamente possível. O esquema posológico continuará então a ser o prescrito - a cada 4 semanas.

Se lhe for administrado mais Rytelo do que deveria

Uma vez que a perfusão lhe será administrada por profissionais médicos qualificados numa unidade de saúde, não é provável que ocorra uma sobredosagem. Se isso acontecer, o seu médico ou enfermeiro irá verificar se existem efeitos indesejáveis.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se detetar algum dos seguintes sinais destes efeitos secundários graves. **Poderá necessitar de tratamento médico urgente.**

Muito frequentes: (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Níveis baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
 - que podem incluir os seguintes sintomas: fazer hematomas mais facilmente ou sangrar mais do que o esperado, um hematoma ou acumulação de sangue (hematoma), hemorragia prolongada em cortes, hemorragia nasal, sangue no intestino, na urina ou nas fezes ou fezes negras.
- Níveis baixos de neutrófilos no sangue (neutropenia)
 - que pode incluir os seguintes sintomas: febre, tosse, dor de garganta, arrepios, sensação de mal-estar ou qualquer outro sinal de infeção.

Frequentes: (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Reações relacionadas com a perfusão (alguns acontecimentos que começam durante ou após a perfusão)
 - que podem ou não ser graves e podem incluir uma ou mais das seguintes situações: tensão arterial baixa ou muito alta; falta de ar súbita; falta de energia; não se sentir bem; dor de cabeça; náuseas ou sensação de enjoo; vômitos; diarreia; suor intenso involuntário; pele vermelha ou com comichão; inchaço; febre; ou dor em algumas partes do corpo (como dor no peito, estômago, articulações, costas ou ossos).
- Uma infeção na corrente sanguínea (sépsis)

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes: (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diminuição dos níveis de glóbulos brancos (leucopenia) - demonstrada em análises ao sangue
- fraqueza ou uma sensação geral de falta de energia ou força (astenia)
- cansaço (fadiga)
- dores de cabeça
- infeção do trato urinário
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas - demonstrado em análises ao sangue.

Frequentes: (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dores nas articulações
- comichão na pele ou prurido
- desmaio
- batimento cardíaco irregular ou anormalmente rápido (fibrilhação auricular ou flutter auricular).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rytelo

O Rytelo será guardado pelos profissionais de saúde no hospital ou clínica. Os pormenores de armazenamento são os seguintes:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e blister após VAL.
- Frasco para injetáveis por abrir: Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C). Não congelar.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rytelo

- A substância ativa é imetelstate. Cada frasco para injetáveis contém imetelstate, sódio equivalente a 47 mg ou 188 mg de imetelstate. Após reconstituição, cada mililitro da solução contém 31,4 mg/ml de imetelstate.
- Os outros excipientes são carbonato de sódio e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH) - ver secção 2, «Rytelo contém sódio».

Qual o aspeto de Rytelo e conteúdo da embalagem

Rytelo é um pó branco a esbranquiçado ou ligeiramente amarelo para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado). Rytelo é fornecido num frasco para injetáveis de dose única contendo 47 mg ou 188 mg de imetelstate.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amesterdão
Países Baixos

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e embalagem após VAL.

Instruções de preparação, administração e manuseamento

O número de frascos para injetáveis utilizados para uma dose única depende do peso do doente.

Rytelo é fornecido como um pó liofilizado branco a esbranquiçado ou ligeiramente amarelo para perfusão intravenosa e deve ser reconstituído e diluído antes da administração.

Pré-medicação e monitorização de reações relacionadas com a perfusão

Deve ser administrada pré-medicação antes de quaisquer doses de Rytelo, para prevenir ou reduzir potenciais reações relacionadas com a perfusão. Os doentes devem ser pré-medicados com difenidramina (25 a 50 mg) e hidrocortisona (100 a 200 mg), ou equivalente, pelo menos 30 minutos antes da administração de Rytelo.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a reações adversas durante pelo menos uma hora após a conclusão da perfusão. Consulte as secções 4.2 e 4.4 do RCM para o tratamento dos sintomas.

Reconstituição

- Calcular a dose de Rytelo (total de mg) com base no peso corporal do doente (kg).
Peso corporal (X kg) × **Dose** (7,1 mg/kg, exceto se se justificar uma redução da dose para 5,6 mg/kg ou 4,4 mg/kg).
- Determinar o número de frascos para injetáveis de Rytelo necessários. Poderá ser necessário mais do que um frasco para obter uma dose completa. Cada frasco para injetáveis de Rytelo contém 47 mg ou 188 mg.
- Retirar os frascos para injetáveis de Rytelo do frigorífico. Deixar os frascos para injetáveis assentar durante 10 a 15 minutos (não exceder 30 minutos) para aquecer até à temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C antes da reconstituição.
- Reconstituir cada frasco para injetáveis de Rytelo de acordo com a posologia e instruções especificadas abaixo:
 - *Frascos para injetáveis de Rytelo contendo 47 mg de pó para concentrado para solução para perfusão*
Injetar 1,8 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) diretamente sobre o pó liofilizado para um volume de administração de 1,5 ml. A concentração final da solução reconstituída será de 31,4 mg/ml por frasco para injetáveis.
 - *Frascos para injetáveis de Rytelo contendo 188 mg de pó para concentrado para solução para perfusão*
Injetar 6,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) diretamente sobre o pó liofilizado para um volume de administração de 6,0 ml. A concentração final da solução reconstituída será de 31,4 mg/ml por frasco para injetáveis.

Cada frasco contém um excesso de enchimento para ter em conta a perda de líquido durante a preparação e extração da solução reconstituída, resultando na concentração final de 31,4 mg/ml acima especificada.

- Agitar suavemente cada frasco para evitar a formação de espuma até o pó estar completamente reconstituído (não mais de 15 minutos). Não agitar.
- Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para detetar partículas e descoloração antes da diluição. A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve apresentar-se como uma solução límpida a ligeiramente turva, essencialmente-isenta de contaminantes e/ou partículas visíveis. Não utilizar em caso de descoloração ou presença de partículas.
- Utilizar imediatamente a solução reconstituída para preparar a solução diluída de Rytelo no saco de perfusão.

Diluição

- Calcular o volume de solução reconstituída necessário para o doente com base no peso corporal do doente.

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{Dose (7,1 mg/kg, exceto se se justificar uma redução da dose para 5,6 mg/kg ou 4,4 mg/kg)}}{31,4 \text{ mg/ml (concentração da solução reconstituída)}}$$

- A um saco de perfusão de 500 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), adicionar o volume necessário de solução reconstituída no saco de perfusão. Deitar fora qualquer excesso de líquido remanescente no(s) frasco(s) para injetáveis que não seja necessário para atingir a dose necessária.
- Inverter suavemente o saco de perfusão pelo menos 5 vezes para garantir que a solução reconstituída está bem misturada. Não agitar o saco de perfusão antes da administração.

Conservação da solução diluída

- Utilizar no prazo de 48 horas quando armazenado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C (inclui o tempo total desde o momento da reconstituição até à conclusão da perfusão).
- Utilizar no prazo de 18 horas quando armazenado à temperatura ambiente entre 20 °C e 25 °C (inclui o tempo total desde o momento da reconstituição até à conclusão da perfusão).
- A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 48 horas a 2 °C a 8 °C ou durante 18 horas a 20 °C a 25 °C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 °C a 8 °C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Modo de administração

- Administrar a solução diluída como uma perfusão intravenosa durante 2 horas (ou seja, 250 ml/h). Não administrar como injeção intravenosa ou bolus.
- Para taxas de perfusão reduzidas que possam ser necessárias devido a reações relacionadas com a perfusão, veja abaixo e consulte a secção 4.2, Tabela 3, do RCM.

Modificações da taxa de administração para reações relacionadas com a perfusão

Reação adversa	Grau de gravidade^a	Ocorrência	Alteração do tratamento
Reações relacionadas com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8 do RCM)	Grau 2 or 3	Primeiro e segundo	• Interromper a perfusão até à sua resolução ou até que a intensidade das reações adversas diminua para o Grau 1^a • Reiniciar a perfusão a 50% da taxa de perfusão administrada antes das reações adversas (ou seja, 125 ml/h)

Grau 1: ligeiro; Grau 2: moderado; Grau 3: grave

Eliminação

- Não há requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.