

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rytelo 47 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Rytelo 188 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rytelo 47 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține imetelstat sodic, echivalent cu imetelstat 47 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluție conține imetelstat 31,4 mg.

Rytelo 188 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține imetelstat sodic, echivalent cu imetelstat 188 mg.
După reconstituire, 1 ml de soluție conține imetelstat 31,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă sau ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rytelo este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzie, cauzată de sindroame mielodisplazice (SMD) cu risc foarte mic, mic sau moderat, fără o anomalie citogenetică cu deleție 5q izolată (non-del 5q), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la tratamentul pe bază de eritropoietină sau nu sunt eligibili pentru acest tratament (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Rytelo trebuie administrat și monitorizat sub supravegherea unor medici și profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în bolile hematologice și tratamentul acestora.

Înainte de administrarea fiecărei doze se recomandă efectuarea hemoleucogramei cu formulă leucocitară și a probelor funcționale hepatice. În plus, după primele două doze se recomandă efectuarea hemoleucogramei săptămânal (vezi pct. 4.4).

La femeile aflate la vârstă fertilă, înainte de administrarea primei doze de Rytelo se recomandă efectuarea unui test de sarcină (vezi pct. 4.6).

Doze

Doza recomandată de Rytelo este de 7,1 mg/kg greutate corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la 4 săptămâni. Administrarea Rytelo trebuie oprită dacă pacienții nu prezintă o reducere a frecvenței transfuziilor de masă eritrocitară după 24 săptămâni de tratament (6 doze) sau dacă, în orice moment, survine o toxicitate inacceptabilă.

Premedicație pentru posibilele reacții asociate perfuziei

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu difenhidramină (25-50 mg) și hidrocortizon (100-200 mg) sau echivalent cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea Rytelo. Premedicația trebuie administrată înaintea oricăror doze de Rytelo, pentru a preveni sau a reduce posibilitatea de apariție a reacțiilor asociate perfuziei (vezi pct. 4.4).

Modificări ale dozei

Recomandările de reducere a dozei pentru toate reacțiile adverse de gradul 3 și de gradul 4 se găsesc în Tabelul 1.

Abordarea reacțiilor adverse de gradul 3 și de gradul 4 poate necesita amânarea administrării dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului, iar diferitele abordări sunt prezentate în Tabelul 2, Tabelul 3 și Tabelul 4. Tratamentul cu Rytelo trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu poate tolera cel mai scăzut nivel al dozei de 4,4 mg/kg.

Tabelul 1: Recomandări de reducere a dozei pentru toate reacțiile adverse de gradul 3 și de gradul 4

Reducere a dozei	Doza actuală	Doza redusă
Prima reducere a dozei	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
A doua reducere a dozei	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Reacții adverse hematologice de gradul 3 și de gradul 4

Administrarea Rytelo trebuie amânată dacă numărul absolut de neutrofile este sub $1,0 \times 10^9/l$ sau dacă numărul de trombocite este sub $50 \times 10^9/l$. Doza trebuie modificată așa cum se descrie în Tabelul 2.

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru reacții adverse hematologice de gradul 3 și de gradul 4

Reacție adversă	Grad de severitate ^{a, b}	Apariție	Modificare a tratamentului
Trombocitopenie (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 3	Prima	- Tratamentul trebuie amânat până când numărul de trombocite este $\geq 50 \times 10^9/l$ - Tratamentul se reia cu același nivel al dozei
		A doua și a treia	- Tratamentul trebuie amânat până când numărul de trombocite este $\geq 50 \times 10^9/l$ - Tratamentul se reia reducând doza cu un nivel
	Gradul 4	Prima și a doua	- Tratamentul trebuie amânat până când numărul de trombocite este $\geq 50 \times 10^9/l$ - Tratamentul se reia reducând doza cu un nivel
Neutropenie (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 3	Prima	- Tratamentul trebuie amânat până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Tratamentul se reia cu același nivel al dozei
		A doua și a treia	- Tratamentul trebuie amânat până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Tratamentul se reia reducând doza cu un nivel
	Gradul 4	Prima și a doua	- Tratamentul trebuie amânat până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Tratamentul se reia reducând doza cu un nivel

^a Severitate pe baza Criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse (CTCAE) ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute, NCI), versiunea 4.03.

^b Gradul 3: severe; Gradul 4: cu potențial letal

Reacții adverse non-hematologice

Modificările de administrare a dozei pentru reacțiile adverse asociate perfuziei sunt descrise în Tabelul 3.

Tabelul 3: Modificări de administrare a dozei pentru reacții adverse asociate perfuziei

Reacție adversă	Grad de severitate ^{a, b}	Apariție	Modificare a tratamentului
Reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 2 sau 3	Prima și a doua	• Perfuzia trebuie întreruptă până la remisie sau până când intensitatea reacțiilor adverse scade până la gradul 1^b • Perfuzia trebuie reluată la o viteză de perfuzare de 50% din cea utilizată pentru administrare înainte de apariția reacțiilor adverse (adică 125 ml/h).
		A treia	• Pentru gradul 2 perfuzia trebuie oprită. Poate fi reluată la următoarea administrare a dozei • Pentru gradul 3 tratamentul trebuie oprit
	Gradul 4	Prima	• Perfuzia trebuie oprită • Se instituie asistență medicală de susținere, după caz, iar tratamentul se oprește.

^a Severitate pe baza CTCAE ale NCI, versiunea 4.03.

^b Gradul 1: ușoară; gradul 2: moderată; gradul 3: severă; gradul 4: cu potențial letal

Modificările dozei pentru alte reacții adverse la medicament, inclusiv pentru valori crescute la probele funcționale hepatice, sunt descrise în Tabelul 4.

Tabelul 4: Modificări ale dozei pentru reacții adverse non-hematologice

Reacție adversă	Grad de severitate ^{a, b}	Apariție	Modificare a tratamentului
Alte reacții adverse la medicament, inclusiv valori crescute la probele funcționale hepatice (vezi pct. 4.8)	Gradul 3 sau 4	Prima și a doua	• Tratamentul se amână până când reacțiile adverse ajung la gradul 1^b sau la gradul de la momentul inițial • Tratamentul se reia reducând doza cu un nivel

^a Severitate pe baza CTCAE ale NCI, versiunea 4.03.

^b Gradul 1: ușoară; gradul 1: moderată; gradul 3: severă; gradul 4: cu potențial letal

Doze omise

Dacă se omite o doză planificată, pacientului trebuie să i se administreze Rytelo cât mai curând posibil, iar administrarea trebuie continuată conform prescripției, cu un interval de 4 săptămâni între doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei [ClCr] între 30 și < 90 ml/min). Nu sunt disponibile date suficiente la pacienți

cu insuficiență renală severă (ClCr între 15 și < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal pentru a susține o recomandare de doză (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu valori ușor până la moderat anormale la probele funcționale hepatice (bilirubina totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și aspartataminotransferaza [AST] > LSVN sau bilirubina totală > 1 $\times$ până la 1,5 $\times$ LSVN (gradul 1) și orice AST) sau (bilirubina totală > 1,5 $\times$ până la 3 $\times$ LSVN (gradul 2) și orice AST). Nu sunt disponibile date suficiente la pacienți cu valori sever anormale la probele funcționale hepatice (bilirubina totală > 3 $\times$ LSVN (gradul 3) și orice AST) pentru a susține o recomandare de doză (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rytelo la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Rytelo nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 28 zile.

Mod de administrare

Rytelo este destinat administrării intravenoase.

Rytelo este destinat unei singure utilizări.

Rytelo trebuie reconstituit și diluat cu utilizarea unei tehnici aseptice, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă.

Perfuzia intravenoasă trebuie administrată în decurs de 2 ore (adică 250 ml/oră). Pentru vitezele de perfuzare reduse care pot fi necesare din cauza reacțiilor asociate perfuziei, vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2. Nu se administrează prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trombocitopenie

În timpul tratamentului cu Rytelo a fost raportată trombocitopenie, incluzând trombocitopenie nou apărută sau agravare de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.8). Trebuie monitorizată hemoleucograma cu formulă leucocitară înainte de fiecare doză de Rytelo, săptămânal după administrarea primelor două doze și pentru orice caz de trombocitopenie de gradul 3 sau de gradul 4 sau conform indicațiilor clinice. Pacienții cu trombocitopenie de gradul 3 sau de gradul 4 trebuie monitorizați pentru identificarea evenimentelor hemoragice ca măsură de precauție. Necesitatea transfuziilor de masă trombocitară trebuie evaluată conform recomandărilor clinice. Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze imediat orice semne sau simptome de apariție de echimoze sau sângerare. Următoarea doză trebuie amânată și utilizarea va fi reluată cu aceeași doză sau cu o doză redusă, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2).

Neutropenie

În timpul tratamentului cu Rytelo a fost raportată neutropenie, incluzând neutropenie nou apărută sau agravare de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.8) și poate surveni neutropenie febrilă. Trebuie monitorizată hemoleucograma cu formulă leucocitară înainte de fiecare doză de Rytelo, săptămânal după administrarea primelor două doze și pentru orice caz de neutropenie de gradul 3 sau de gradul 4. Pacienții cu neutropenie de gradul 3 sau de gradul 4 trebuie monitorizați pentru identificarea infecțiilor, inclusiv a sepsisului, ca măsură de precauție. Trebuie să se administreze factori de stimulare a coloniilor de granulocite și tratamente antiinfecțioase, conform indicațiilor clinice. Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze imediat orice semne sau simptome de neutropenie, de exemplu febră sau infecție. Următoarea doză trebuie amânată și utilizarea va fi reluată cu aceeași doză sau cu o doză redusă, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2).

Reacții asociate perfuziei

Au fost raportate reacții asociate perfuziei în timpul tratamentului cu Rytelo, iar acestea au fost în general ușoare sau moderate ca severitate (vezi pct. 4.8). Cele mai frecvente simptome au fost cefalee și dursalgie. Alte reacții adverse notabile au fost hipotensiune arterială de gradul 3, crize hipertensive și durere toracică non-cardiacă. Pacienții au prezentat de regulă o reacție asociată perfuziei în timpul perfuziei sau la scurt timp după finalizarea acesteia.

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea Rytelo, pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor asociate perfuziei (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea reacțiilor adverse timp de cel puțin o oră după finalizarea perfuziei.

Simptomele reacțiilor asociate perfuziei trebuie tratate cu asistență medicală de susținere și trebuie avută în vedere întreruperea perfuziei, scăderea vitezei de perfuzare sau oprirea tratamentului, în funcție de severitatea și frecvența de apariție, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2).

Toxicitate embriofetală

Pe baza constatărilor la animale, Rytelo poate induce afectare embriofetală atunci când este administrat unei femei gravide. Administrarea de imetelstat la femele gestante de șoarece și iepure în perioada de organogeneză a determinat mortalitate embriofetală la expuneri maternelle (ASC) $\geq 3,4$ ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

Femeilor gravide trebuie să li se atragă atenția asupra riscului potențial pentru făt. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Rytelo și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține 35 mg sodiu (doza recomandată la un pacient cu greutatea de 80 kg) per doză sau aproximativ 1,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Se va introduce o cantitate suplimentară de sodiu prin adăugarea unei soluții care conține sodiu necesară pentru prepararea în vederea administrării (vezi pct. 6.6). Acest lucru trebuie luat în considerare în legătură cu aportul zilnic total de sodiu al pacientului, din toate sursele.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om (vezi pct. 5.2).

In vitro, imetelstatul este un inhibitor al BCRP, OAT1, OATP1B1 și OATP1B3 la concentrații similare celor atinse în ziua administrării de imetelstat. Riscul de interacțiune care determină concentrații plasmatice crescute ale unui substrat administrat concomitent scade odată cu scăderea rapidă a concentrațiilor plasmatice de imetelstat și este probabil irelevantă în zilele următoare ale intervalului dintre administrări.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Înainte de începerea tratamentului cu Rytelo la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să se verifice dacă nu există o sarcină (vezi pct. 4.2).

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Rytelo și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea imetelstatului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat faptul că imetelstatul poate determina pierdere embrionară sau fetală (vezi pct. 5.3). Imetelstatul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă imetelstatul se excretă în laptele uman.

Nu există date privind prezența imetelstatului în laptele uman, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producerii de lapte. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Din cauza potențialului de reacții adverse la sugarii alăptați, femeilor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Rytelo și timp de 1 săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

Pe baza constatărilor la animale, imetelstatul poate afecta fertilitatea la femeile aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date privind efectul imetelstatului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rytelo poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de a reacționa în timpul îndeplinirii acestor sarcini poate fi afectată din cauza efectelor posibile de astenie și reacții asociate perfuziei, de exemplu stare generală de rău, durere toracică și criză hipertensivă după administrarea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Pacienților trebuie să li se recomande prudență până când simptomele care le afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje se remit.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la Rytelo au fost trombocitopenie (94%), leucopenie (93%), neutropenie (92%), creștere a valorii aspartataminotransferazei (AST) (48%), creștere a valorii alaninaminotransferazei (ALT) (42%), creștere a valorii fosfatazei alcaline (ALP) (41%), astenie (26%) și cefalee (16%).

Reacțiile adverse severe raportate cel mai frecvent (grad ≥ 3) au fost neutropenie (69%) și trombocitopenie (63%).

Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost sepsis (1,7%), infecție la nivelul tractului urinar (1,7%), fibrilație atrială (1,1%), hemoragie la nivelul varicelor esofagiene (1,1%), sincopă (1,1%) și trombocitopenie (1,1%).

Frecvența opririi tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost 13%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la oprirea tratamentului au fost trombocitopenie (6,3%) și neutropenie (6,3%).

Frecvența reducerii dozei sau a amânării administrării dozei din cauza reacțiilor adverse este 65%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la modificarea dozei sau la întreruperea tratamentului au fost neutropenie (51%) și trombocitopenie (45%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe datele cumulate provenite din studiile clinice efectuate la 175 pacienți cu anemie dependentă de transfuzie indusă de SMD cu risc scăzut până la moderat 1 a căror afecțiune era fie recidivantă, fie refractară la tratamentul cu MSE sau pacienții nu erau eligibili pentru un astfel de tratament și au fost tratați cu imetelstat la doza recomandată. Pacienții au fost tratați cu Rytelo pentru o perioadă mediană de 7,8 luni.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență în cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse cele mai frecvente fiind prezentate primele. Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacții adverse la pacienți cu SMD cu risc scăzut până la moderat 1 tratați cu Rytelo în studiul de fază 2 și 3 MDS3001

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență (toate gradele)	Toate gradele (N = 175)	Gradul ≥ 3 (N = 175)
Infecții și infestări	Infecție la nivelul tractului urinar ^a	Foarte frecvente	12%	2,3%
	Sepsis ^b	Frecvente	4,0%	4,0%
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^c	Foarte frecvente	94%	63%
	Neutropenie ^c	Foarte frecvente	92%	69%
	Leucopenie ^c	Foarte frecvente	93%	56%
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții asociate perfuziei ^d	Frecvente	8,6%	3,4%
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente	16%	1,7%
	Sincopă ^e	Frecvente	4,6%	1,7%
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială ^f	Frecvente	3,4%	1,1%
Tulburări vasculare	Hematom	Frecvente	5,7%	0,6%
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis	Frecvente	5,1%	0
Tulburări gastro-intestinale	Sângerare gastro-intestinală ^g	Frecvente	6,3%	1,7%
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorii aspartataminotransferazei ^c	Foarte frecvente	48%	2,3%
	Creștere a valorii alaninaminotransferazei ^c	Foarte frecvente	42%	4,0%
	Creștere a valorii fosfatazei alcaline ^c	Foarte frecvente	41%	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente	5,1%	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente	6,9%	0
Tulburări renale și ale căilor urinare	Hematurie	Frecvente	4,6%	1,1%
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie ^h	Foarte frecvente	26%	0,6%

^a Infecția la nivelul tractului urinar include infecție la nivelul tractului urinar, infecție la nivelul tractului urinar cu *Escherichia* și cistită.

^b Sepsisul include sepsis, sepsis enterococic, sepsis cu *Escherichia*, sepsis neutropenic și urosepsis.

^c Trombocitopenia (scădere a numărului de trombocite), neutropenia (scădere a numărului de neutrofile), leucopenia (scădere a numărului de leucocite), creștere a valorii AST, creștere a valorii ALP și creștere a valorii ALT se bazează pe rezultatele de laborator.

^d Reacțiile asociate perfuziei includ durere abdominală, durere în abdomenul superior, artralgie, astenie, dorsalgie, ostealgie, durere toracică, diaree, disconfort, dispnee, eritem, eritem facial tranzitoriu, cefalee, hiperhidroză, hipertensiune arterială, criză hipertensivă, hipotensiune arterială, indispoziție, stare generală de rău, greață, durere toracică non-cardiacă, edem periferic, eritem palmar, prurit, pirexie, durere la nivelul coloanei vertebrale, urticarie și vărsături. Sunt incluse numai evenimentele considerate a fi reacții asociate perfuziei.

^e Sincopa include pierdere a conștienței, presincopă și sincopă.

^f Fibrilația atrială include fibrilație atrială și flutter atrial.

^g Sângerarea gastro-intestinală include hemoragie anală, hemoragie gastrică, hemoragie gastro-intestinală, hematochezie, hemoragie hemoroidală, hemoragie intestinală, hemoragie rectală și hemoragie la nivelul varicelor esofagiene.

^h Astenia include astenie și oboseală.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Trombocitopenie

Trombocitopenia a survenit la 94,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat imetelstat. Incidența trombocitopeniei de gradul 3 sau de gradul 4 a fost de 62,9%. Timpul median până la primul debut al evenimentelor $\geq$ gradul 3 a fost de 5 (interval: 1,7; 89,7) săptămâni. Durata mediană a trombocitopeniei pentru evenimentele $\geq$ gradul 3 a fost de 1,4 (interval: 0,1; 15,0) săptămâni (vezi pct. 4.2 și 4.4). Trombocitopenia (evenimente adverse asociate tratamentului, de orice grad) a dus la reducerea dozei sau la amânarea ciclului de tratament la 24,6%, respectiv 44,6% dintre pacienți. Tratamentul a fost oprit definitiv la 6,3% dintre pacienți.

Neutropenie

Neutropenia a survenit la 92,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat imetelstat. Incidența neutropeniei de gradul 3 sau de gradul 4 a fost de 69,1%. Timpul median până la primul debut al evenimentelor $\geq$ gradul 3 a fost de 4,3 (interval: 1,0; 118,6) săptămâni. Durata mediană a neutropeniei pentru evenimentele $\geq$ gradul 3 a fost de 2,0 (interval: 0,0; 16,7) săptămâni (vezi pct. 4.2 și 4.4). Neutropenia (evenimente adverse asociate tratamentului, de orice grad) a dus la reducerea dozei sau la amânarea ciclului de tratament la 36,6%, respectiv 50,3% dintre pacienți. Tratamentul a fost oprit definitiv la 6,3% dintre pacienți.

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au survenit la 8,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat imetelstat. Incidența reacțiilor asociate perfuziei de gradul 3 sau de gradul 4 a fost de 3,4%. Reacțiile asociate perfuziei au fost în general ușoare sau moderate ca severitate. Cele mai frecvente reacții asociate perfuziei au fost cefalee (3,4%) și dursalgie (2,3%). Alte reacții notabile asociate perfuziei au fost evenimente de hipotensiune arterială de gradul 3 (0,6%), hipertensiune arterială (0,6%), crize hipertensive (0,6%) și durere toracică non-cardiacă (0,6%). De regulă, reacțiile asociate perfuziei au survenit în timpul perfuziei sau la scurt timp după finalizarea acesteia (vezi pct. 4.2 și 4.4). Reacțiile asociate perfuziei au dus la reducerea dozei sau la amânarea ciclului de tratament la 0,6% dintre pacienți sau la întreruperea temporară sau oprirea perfuziei la 5,7% dintre pacienți. Tratamentul a fost oprit definitiv la 0,6% dintre pacienți.

Tulburări hepatobiliare

Creșterea valorii AST, creșterea valorii ALT și creșterea valorii ALP au survenit la 48,0%, 41,7%, respectiv 41,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat imetelstat. Incidența evenimentelor de gradul 3 sau de gradul 4 a fost de 2,3%, 4,0%, respectiv 0%. Timpul median până la primul debut al evenimentelor de grad $\geq$ 3 a fost de 30,4 (interval: 25,9; 63,1) săptămâni pentru creșterea valorii AST și de 32,0 (interval: 1,0; 84,1) săptămâni pentru creșterea valorii ALT. Durata mediană a evenimentelor de grad $\geq$ 3 a fost de 1,2 (interval: 0,4; 2,4) săptămâni pentru creșterea valorii AST și de 1,5 (interval: 0,7; 4,0) săptămâni pentru creșterea valorii ALT. Evenimentele (evenimente adverse asociate tratamentului, de orice grad) au dus la amânarea ciclului de tratament la 1,7% dintre pacienți pentru creșterea valorii AST și la 0,6% pentru creșterea valorii ALT. Niciun eveniment nu a dus la oprirea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj sau de administrare incorectă (de exemplu prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus), pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse și trebuie administrat tratament simptomatic adecvat și asistență medicală de susținere standard.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alte antineoplazice, codul ATC: L01XX80

Mecanism de acțiune

Imetelstatul este un inhibitor al telomerasei oligonucleotidice care se leagă de regiunea șablon a componentei ARN a telomerasei umane (hTR), împiedicând legarea de telomeri.

Se cunoaște faptul că activitatea telomerasei și expresia ARN a revers-transcriptazei telomerasei umane (hTERT) cresc semnificativ în SMD și la nivelul celulelor progenitoare și stem maligne. Tratamentul cu imetelstat determină reducerea lungimii telomerilor, inhibarea proliferării celulelor progenitoare și stem maligne și inducerea morții celulare apoptotice, ceea ce duce la reducerea clonelor maligne.

Efecte farmacodinamice

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu imetelstat la doza recomandată, la 17% dintre participanți au fost detectați anticorpi anti-medicament (AAM); Nu au fost identificate dovezi de impact al AAM asupra parametrilor farmacocinetici, eficacității sau siguranței; cu toate acestea, datele sunt încă limitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea imetelstatului a fost evaluată în cadrul studiului multicentric de fază 3 IMerge, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (MDS3001), efectuat la 178 pacienți adulți înrolați cu SMD cu risc scăzut sau moderat 1 conform Sistemului Internațional de scor prognostic (International Prognostic Scoring System) (IPSS) care erau dependenți de transfuzie (necesitând ≥ 4 unități de masă eritocitară pe parcursul unei perioade de 8 săptămâni în timpul intervalului de 16 săptămâni anterior randomizării). Diagnosticul de SMD pentru includere s-a bazat pe clasificarea OMS din 2008. Era necesar ca pacienții eligibili să nu fi prezentat răspuns, să fi pierdut răspunsul sau să nu fie eligibili pentru medicamente de stimulare a eritropoezei (MSE); și să fi avut un număr absolut de neutrofile de $1,5 \times 10^9/l$ sau mai mare și un număr de trombocite de $75 \times 10^9/l$ sau mai mare. Pacienții nu erau eligibili dacă prezentau o anomalie citogenetică cu deleție 5q (del5q) sau dacă li se administrase anterior tratament cu lenalidomidă sau agenți hipometilanți.

Participanții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra o perfuzie intravenoasă cu imetelstat (n = 118) 7,1 mg/kg sau placebo (n = 60) cu durată de 2 ore, o dată la 4 săptămâni, până la evoluția bolii, toxicitate inacceptabilă sau retragere din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de frecvența transfuziilor anterioare de masă eritocitară și de grupul de risc IPSS. Pacienților li s-a administrat pretratament cu un antihistaminic și un corticosteroid înainte de administrarea medicamentului, pentru a reduce reacțiile asociate perfuziei. Amânările administrării dozei sau reducerile dozelor pentru toxicitate de gradul 3 sau de gradul 4 observate la momentul următoarei doze

programate au fost evaluate conform modificărilor dozei specificate (vezi pct. 4.2). Tuturor pacienților li s-a asigurat asistență medicală de susținere, care a inclus transfuzii de masă eritrocitară.

Dintre cei 178 pacienți înrolați, 62% erau de sex masculin, iar 80% erau de rasă albă. Vârsta mediană a fost 72 ani (interval: 39-87 ani) cu 20% (36/178) dintre pacienți < 65 ani, 47% (84/178) ≥ 65 și < 75 ani și 33% (58/178) ≥ 75 ani. În total, la 118 pacienți s-a administrat imetelstat pentru o perioadă mediană de 7,8 luni (interval: 0,03-32,5 luni), iar la 59 pacienți s-a administrat placebo pentru o perioadă mediană de 6,5 luni (interval: 0,03-26,7 luni). Timpul median de monitorizare a fost 19,5 luni (interval: 1,4-36,2) în grupul cu imetelstat și 17,5 luni (interval: 0,7-34,3) în grupul cu placebo. Principalele caracteristici ale bolii la momentul inițial la populația evaluabilă pentru eficacitate sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Caracteristici ale bolii la momentul inițial la pacienții cu SMD în studiul de fază 3 MDS3001

Caracteristici ale bolii	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Timp de la diagnosticul inițial		
Perioadă mediană în ani	3,5	2,8
Scor ECOG (0, 1, 2), n (%)		
0: Asimptomatic	42 (35,6)	21 (35)
1: Simptomatic, pe deplin ambulatoriu	70 (59,3)	39 (65)
2: Simptomatic, la pat mai puțin de 50% din zi	6 (5,1)	0
Clasificarea riscului IPSS, n (%)		
Scăzut	80 (67,8)	39 (65)
Moderat-1	38 (32,2)	21 (35)
Frecvența transfuziilor anterioare de masă eritrocitară^a, n (%)		
4-6 unități	62 (52,5)	33 (55)
> 6 unități	56 (47,5)	27 (45)
Clasificarea OMS (2008), n (%)		
RS+ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Absență	1 (0,8)	0
Eritropoietină (EPO) serică la momentul inițial, n (%)		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Absență	5 (4,2)	2 (3,3)
Utilizare anterioară a MSE, n (%)		
Da	108 (91,5)	52 (86,7)
Nu	10 (8,5)	8 (13,3)

Abrevieri: ECOG = Grupul estic pentru cooperare în domeniul oncologiei; MSE = medicament de stimulare a eritropoiezei; IPSS = Sistemul Internațional de scor prognostic; SMD = sindroame mielodisplazice;

RS+ = sideroblast inelar pozitiv; RS- = sideroblast inelar negativ; OMS = Organizația Mondială a Sănătății.

^a Frecvența transfuziilor anterioare de masă eritrocitară se definește ca numărul maxim de unități de masă eritrocitară administrate prin transfuzie în decursul unei perioade de 8 săptămâni în intervalul de 16 săptămâni anterior randomizării.

^b RS+ include: anemie refractară cu sideroblaști inelari (ARSI)/citopenie refractară cu displazie multiliniară și ≥ 15% sideroblaști liniari (CRDM-SI).

^c RS- include: altele.

Eficacitatea a fost stabilită pe baza proporției de pacienți care au atins o independență față de transfuzie de 8 săptămâni și de 24 săptămâni (IT-RBC). IT-RBC este prezentată ca absența transfuziilor de masă eritrocitară pe parcursul oricărei perioade de 8 săptămâni consecutive (56 zile), respectiv pe parcursul oricărei perioade de 24 săptămâni consecutive (168 zile), indiferent de opririle de tratament sau de utilizarea unui tratament anti-cancer ulterior (strategie de politică a tratamentului). Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea în studiul de fază 3 MDS3001

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Rata IT-RBC $\geq$ 8 săptămâni în primele 24 săptămâni ^a		
IT-RBC $\geq$ 8 săptămâni, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
ÎÎ 95% pentru rata de răspuns (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
Diferență % (ÎÎ 95%) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
Valoarea p^d	0,002	
Rata IT-RBC $\geq$ 24 săptămâni în primele 48 săptămâni ^a		
IT-RBC $\geq$ 24 săptămâni, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
ÎÎ 95% pentru rata de răspuns (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
Diferență % (ÎÎ 95%) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
Valoarea p^d	< 0,001	

ÎI = interval de încredere; RBC = masă eritocitară; IT = independență față de transfuzie.

^a IT indiferent de opririle de tratament sau de utilizarea unui tratament anti-cancer ulterior (strategie de politică a tratamentului).

^b ÎI 95% pentru rata de răspuns pe baza intervalului de încredere exact Clopper-Pearson.

^c ÎI 95% pentru diferență pe baza metodei scorului Wilson.

^d Valoarea p se bazează pe testul Cochran Mantel-Haenszel stratificat în funcție de frecvența transfuziilor anterioare de masă eritocitară (≤ 6 față de > 6 unități RBC) și de grupul de risc IPSS (scăzut față de moderat-1).

Durata mediană a IT-RBC ≥ 8 săptămâni a fost de 51,6 săptămâni, iar creșterea mediană a valorii hemoglobinei (Hb) pe parcursul celei mai lungi perioade IT-RBC a fost de 3,55 g/dl la respondenții la imetelstat.

Efectul tratamentului cu imetelstat asupra IT-RBC ≥ 8 săptămâni a fost consecvent în toate subgrupurile cu caracteristici relevante clinic ale bolii, inclusiv la pacienți fără sideroblaști inelari.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rytelo în tratamentul sindroamelor mielodisplazice, inclusiv al leucemiei mielomonocitare juvenile, la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Imetelstatul se administrează prin perfuzie intravenoasă. Nu s-au efectuat studii privind alte căi de administrare.

La subiecții cu SMD cărora li s-a administrat o perfuzie intravenoasă cu 7,1 mg/kg imetelstat cu durata de 2 ore, media geometrică (coeficientul de variație [CV] %) a concentrațiilor maxime (C_{max}) în plasmă a fost de 89,5 $\mu\text{g/ml}$ (27,3%), cu concentrații maxime observate la finalul perfuziei. Pe baza C_{max} , imetelstatul nu se acumulează între ciclurile de tratament după fiecare administrare la interval de patru săptămâni la pacienții cu SMD.

Distribuție

Legarea imetelstatului de proteinele plasmatice umane a fost de 94%.

Metabolizare

Probabil că imetelstatul este metabolizat de către nucleaze la nivel tisular, în fragmente mai mici.

Eliminare

Media geometrică (CV%) a timpului de înjumătățire plasmatică aparent al imetelstatului este de aproximativ 4,9 ore (43,2%) la pacienții cu SMD după administrarea unei doze de 7,1 mg/kg.

Liniaritate/Non-liniaritate

ASC_{0-24 ore} plasmatică a imetelstatului crește mai mult decât proporțional cu doza în intervalul de doze cuprins între 0,4 și 11,0 mg/kg.

Grupe speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date relevante privind evaluarea parametrilor farmacocinetici ai imetelstatului la grupe speciale de pacienți.

Dintre subiecții cu SMD cărora li s-a administrat imetelstat în cadrul Studiului MDS3001, pe baza probei funcționale hepatice (NCI-ODWG), 31 subiecți au prezentat rezultate ușor anormale la probele funcționale hepatice (bilirubina totală $\leq$ LSVN și AST $>$ LSVN sau bilirubina totală $> 1 \times$ până la $1,5 \times$ LSVN (gradul 1) și orice AST), 17 subiecți au prezentat rezultate moderat de anormale la probele funcționale hepatice (bilirubina totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ LSVN (gradul 2) și orice AST) și 2 subiecți au prezentat rezultate sever de anormale la probele funcționale hepatice (bilirubina totală $> 3 \times$ LSVN (gradul 3) și orice AST).

Pe baza clearance-ului creatininei (ClCr), 42 subiecți aveau insuficiență renală ușoară (ClCr 60- $<$ 90 ml/min), 39 subiecți aveau insuficiență renală moderată (ClCr 30- $<$ 60 ml/min) și 1 subiect avea insuficiență renală severă (ClCr 15- $<$ 30 ml/min).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

În cadrul studiilor cu durată de 6 luni efectuate la șoarece și cu durată de 9 luni efectuate la maimuță au fost observate creșteri asociate cu doza ale greutateii ficatului și rinichilor. Analiza microscopică a evidențiat modificări ușoare până la moderate la nivel hepatic (focare celulare inflamatorii, creșteri ale numărului de celule Kupffer, depunere de pigment, telangiectazie) și modificări la nivel renal (îngroșare mesangială, glomerulonefrită/scleroză, depunere interstițială, hemoragie tubulară renală, prezența cilindrilor proteici urinari). Aceste modificări se remit pe deplin sau se reduc ca severitate după perioada fără tratament de 8 până la 14 săptămâni. Nu au existat modificări semnificative ale parametrilor funcției hepatice sau renale. În aceste studii, valoarea dozei fără reacții adverse observate (NOAEL) la șoarece și cea mai mare doză non-sever toxică (HNSTD) la maimuță au fost identificate ca fiind cele mai mari doze administrate, care au produs expuneri de până la 2,4, respectiv 28,1 ori mai mari decât expunerea la om, la doza clinică recomandată.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu imetelstat.

Genotoxicitate

Imetelstatul nu a prezentat potențial genotoxic în cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo*.

Fertilitatea

Evaluarea efectelor asupra organelor de reproducere în cadrul studiilor de evaluare a toxicității după doze repetate pe termen lung a indicat un potențial de afectare a fertilității feminine. S-a observat atrofie endometrială uterină la maimuțele cărora li s-a administrat o doză de 14,1 mg/kg o dată pe săptămână timp de 9 luni, la o expunere medie (pe baza ASC) de aproximativ 20,0 ori mai mare decât

expunerea la om la doza clinică recomandată. Acest efect a fost reversibil după o perioadă de recuperare de 14 săptămâni.

Nu au fost observate modificări macroscopice sau histologice în ceea ce privește țesuturile organelor reproductive masculine la orice doză testată în cadrul studiilor de evaluare a toxicității după doze repetate pe termen lung (până la 18,8 mg/kg la șoarece și 14,1 mg/kg la maimuță), cu expuneri medii (pe baza ASC) de 2,4 ori (șoarece), respectiv de 28,1 ori (maimuță) mai mari decât expunerea la om, la doza clinică recomandată.

Dezvoltare embriofetală

În cadrul studiilor de evaluare a toxicității asupra dezvoltării embriofetale au fost administrate doze de imetelstat de 4,7, 14,1 sau 28,2 mg/kg la femele gestante de șoarece și iepure în perioada de organogeneză. Imetelstatul nu a fost teratogen și nu au existat dovezi de malformații fetale la șoarece. Au fost observate creșteri ale sternelor fuzionate la doza de 28,2 mg/kg la iepure, o doză considerată maternotoxică pe baza scăderii ponderale gestaționale medii. Au fost observate efecte embriofetale la doza de 28,2 mg/kg la ambele specii, manifestate prin pierderi post-implantare crescute, cauzate de o creștere a resorbției timpurii, ceea ce duce la o scădere a numărului de fetuși viabili și a numărului de pui născuți per animal. Nu s-au observat creșteri semnificative ale pierderilor post-implantare la expuneri (pe baza ASC) de până la 1,5 ori (șoarece), respectiv 13,0 ori (iepure) mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată. Semnificația acestor efecte la om nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

4 ani

Soluția preparată

Soluția reconstituită

A se utiliza imediat pentru prepararea soluției diluate pentru perfuzie intravenoasă.

Soluția diluată

A se utiliza în decurs de 48 ore, dacă este păstrată la frigider, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (include timpul total de la momentul reconstituirii până la finalizarea perfuziei).

A se utiliza în decurs de 18 ore, dacă este păstrată la temperatura camerei, la temperaturi cuprinse între 20 °C și 25 °C (include timpul total de la momentul reconstituirii până la finalizarea perfuziei).

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 48 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C sau timp de 18 ore la temperaturi cuprinse între 20 °C și 25 °C. Din punct

de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de utilizare, constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, exceptând situația în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții controlate și aseptice validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare (vezi pct. 6.3).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Rytelo 47 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este disponibil într-un flacon din sticlă de tip 1, transparent, de 8 ml, cu dop din cauciuc clorobutilic și un sigiliu detașabil din aluminiu cu capac fără filet din plastic de culoare verde închis.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

Rytelo 188 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este disponibil într-un flacon din sticlă de tip 1, transparent, de 10 ml, cu dop din cauciuc clorobutilic și un sigiliu detașabil din aluminiu cu capac fără filet din plastic de culoare albastru regal.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare.

Preparare, administrare și instrucțiuni de manipulare

Rytelo este furnizat sub formă de pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă sau ușor gălbuie exclusiv pentru perfuzie intravenoasă și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

Reconstituire

- Calculați doza de Rytelo (mg în total) în funcție de greutatea corporală a pacientului (kg):
Greutatea corporală (X kg) × Doza (7,1 mg/kg, exceptând cazul în care reducerea dozei la 5,6 mg/kg sau 4,4 mg/kg este justificată).
- Stabiliți numărul de flacoane de Rytelo necesare. Pentru a obține o doză completă pot fi necesare mai multe flacoane. Fiecare flacon de Rytelo conține 47 mg sau 188 mg.
- Scoateți flacoanele de Rytelo din frigider. Lăsați flacoanele să stea 10-15 minute (fără a depăși 30 minute) pentru a ajunge la temperatura camerei, cuprinsă între 20 °C și 25 °C, înainte de reconstituire.
- Reconstituiți fiecare flacon de Rytelo în funcție de concentrație și urmând instrucțiunile de mai jos:
 - *Flacoane de Rytelo care conțin 47 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*
Injectați 1,8 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) direct în pulberea liofilizată pentru un volum de administrat de 1,5 ml. Concentrația finală a soluției reconstituite va fi 31,4 mg/ml per flacon.

- *Flacoane de Rytelo care conțin 188 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*
 Injectați 6,3 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) direct în pulberea liofilizată pentru un volum de administrat de 6,0 ml. Concentrația finală a soluției reconstituite va fi 31,4 mg/ml per flacon.

Fiecare flacon conține un spațiu de preaplin pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării și extragerii soluției reconstituite, rezultând concentrația finală de 31,4 mg/ml specificată mai sus.

- Rotiți ușor fiecare flacon pentru a evita formarea spumei, până când pulberea este complet reconstituită (a nu se depăși 15 minute). A nu se agita.
- Înainte de diluare, inspectați vizual soluția reconstituită pentru a identifica eventualele particule și modificări de culoare. Soluția reconstituită din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor tulbure, în esență fără contaminanți, particule și/sau particule în suspensie vizibile. A nu se utiliza dacă sunt prezente modificări de culoare sau particule în suspensie.
- Utilizați soluția reconstituită imediat pentru a prepara soluția diluată de Rytelo în punga de perfuzie (vezi pct. 6.3).

Diluare

- Calculați volumul de soluție reconstituită necesar pentru pacient în funcție de greutatea corporală a pacientului.

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Greutatea corporală (kg)} \times \text{Doza (7,1 mg/kg, exceptând cazul în care reducerea dozei la 5,6 mg/kg sau 4,4 mg/kg este justificată)}}{31,4 \text{ mg/ml (concentrația soluției reconstituite)}}$$

- Adăugați volumul necesar de soluție reconstituită într-o pungă de perfuzie de 500 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Aruncați orice exces de lichid rămas în flacon (flacoane) care nu este necesar pentru a obține doza corectă.
- Răsturnați ușor punga de perfuzie de cel puțin 5 ori, pentru a vă asigura că soluția reconstituită este bine amestecată. Nu agitați punga de perfuzie înainte de administrare.

Păstrarea soluției diluate

- A se utiliza în decurs de 48 ore, dacă este păstrată la frigider, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (include timpul total de la momentul reconstituirii până la finalizarea perfuziei), vezi pct. 6.3.
- A se utiliza în decurs de 18 ore, dacă este păstrată la temperatura camerei, la temperaturi cuprinse între 20 °C și 25 °C (include timpul total de la momentul reconstituirii până la finalizarea perfuziei), vezi pct. 6.3.

Eliminare

- Fără cerințe speciale la eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rytelo 47 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
imetelstat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține imetelstat sodic, echivalent cu imetelstat 47 mg. După reconstituire, 1 ml de soluție conține imetelstat 31,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: carbonat de sodiu și/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1894/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Rytelo 47 mg pulbere pentru concentrat
imetelstat
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare i.v. după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

47 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rytelo 188 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
imetelstat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține imetelstat sodic echivalent cu imetelstat 188 mg. După reconstituire, 1 ml de soluție conține imetelstat 31,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: carbonat de sodiu și/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1894/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Rytelo 188 mg pulbere pentru concentrat
imetelstat
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare i.v. după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

188 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rytelo 47 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Rytelo 188 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă imetelstat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rytelo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rytelo
3. Cum vi se va administra Rytelo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rytelo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rytelo și pentru ce se utilizează

Rytelo este un medicament care conține substanța activă imetelstat. Imetelstatul este un tip de medicament numit „inhibitor de telomereză”.

Rytelo se utilizează la adulții cu anemie (număr scăzut de globule roșii) cauzată de sindroame mielodisplazice (SMD), un tip de cancer. Se utilizează pentru tratarea anemiei la pacienții care au nevoie de transfuzii de globule roșii și care nu răspund bine la tratamentul pe bază de eritropoietină (un hormon care stimulează producerea de globule roșii) sau cărora nu li se poate administra un astfel de tratament.

În SMD, măduva osoasă nu produce suficiente celule sanguine sănătoase și există celule anormale în sânge și/sau în măduva osoasă, care nu se dezvoltă corect. Acest lucru poate duce la anemie și vă poate face să vă simțiți obosit sau lipsit de energie.

Rytelo acționează prin blocarea unei enzime (proteine) numite „telomereză” care ajută celulele canceroase să se dezvolte și să se divizeze. Acest lucru oprește dezvoltarea celulelor canceroase anormale din măduva osoasă și îi permite acestora să producă celule sanguine normale, ceea ce vă poate face să vă simțiți mai puțin obosit.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rytelo

Nu luați Rytelo

- dacă sunteți alergic la imetelstat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Rytelo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă – vezi „Sarcina și alăptarea” și „Fertilitatea” la pct. 2.
- ați avut recent reacții precum apariție de vânătăi cu mai multă ușurință, sângerare mai crescută decât ar fi de așteptat, sângerări nazale, prezența sângelui în urină sau în scaun sau orice alte semne de sângerare.
- aveți semne ale unei infecții, de exemplu febră, frisoane, stare de rău sau orice alt semn de infecție.

Situațiile de sângerare, apariție de vânătăi sau infecție se pot agrava dacă numărul anumitor tipuri de celule din sângele dumneavoastră începe să scadă după ce vi s-a administrat Rytelo – vezi „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Pentru a vă ține sub control numărul de celule sanguine și pentru a vă monitoriza în scopul identificării reacțiilor adverse specifice, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală:

- vă va efectua analize de sânge înainte de fiecare doză,
- vă va efectua analize de sânge suplimentare săptămânal după primele două doze și
- vă poate administra medicamente care să ajute la combaterea infecției sau la producerea mai multor celule sanguine, dacă numărul de celule din sângele dumneavoastră este scăzut.

Pot surveni reacții adverse numite „**reacții asociate perfuziei**” în timp ce vi se administrează Rytelo sau la scurt timp după aceea. Aceste reacții pot fi ușoare până la severe. Pentru a ajuta la prevenirea apariției acestor reacții, vi se vor administra medicamente cu cel puțin 30 minute înainte de a vi se administra Rytelo și veți fi monitorizat îndeaproape timp de cel puțin o oră după aceea.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați semne ale unei reacții asociate perfuziei, incluzând: tensiune arterială mică sau foarte crescută; dificultăți apărute brusc la respirație; lipsă de energie; indispoziție; durere de cap; senzație de rău (greață); vărsături; diaree; transpirație abundentă neobișnuită; mâncărimi pe piele sau piele înroșită; umflare; febră; sau durere în unele părți ale corpului (de exemplu durere în piept, stomac, articulații, spate sau oase) – vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Copii sau adolescenți

Rytelo nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul poate fi utilizat în condiții de siguranță la această categorie de vârstă.

Rytelo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă înainte de a începe administrarea Rytelo, este important să îi spuneți medicului dumneavoastră.

- **Sarcina**

Imetelstat **nu este recomandat** în cursul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Femeilor care pot rămâne gravide li se recomandă să utilizeze metode contraceptive eficace (anticoncepționale) în timpul tratamentului cu Rytelo și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în legătură cu cea mai bună metodă contraceptivă pe care o puteți utiliza pentru a evita apariția unei sarcini.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau credeți că sunteți gravidă în timpul tratamentului cu Rytelo. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica dacă sunteți gravidă cu un test înainte de începerea tratamentului.

- **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă imetelstat se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. **Nu alăptați** în timpul tratamentului cu Rytelo și timp de 1 săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

Rytelo poate reduce fertilitatea la femei. Aceasta înseamnă că, dacă sunteți femeie, este posibil să vă fie dificil să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament sau după aceea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Rytelo poate avea influență mică asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi instrumente sau utilaje. Nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți instrumente sau utilaje dacă vă simțiți obosit sau slăbit sau dacă aveți orice simptome care vă pot afecta capacitatea de a face aceste lucruri înainte ca simptomele să dispară – vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Rytelo conține sodiu

Acest medicament conține 35 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/sarea de masă) în fiecare doză (doza utilizată la un pacient cu greutatea de 80 kg). Aceasta este echivalentă cu aproximativ 1,8% din maximul recomandat.

3. Cum vi se va administra Rytelo

Rytelo vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în tratamentul bolilor sângelui.

Cum vi se administrează Rytelo

- Medicamentul vi se administrează în venă prin perfuzie (picurare).
- În mod normal, Rytelo se administrează în decurs de 2 ore.
- Acest medicament se administrează o dată la 4 săptămâni.

Ce cantitate de Rytelo vi se va administra

Doza recomandată este de 7,1 mg Rytelo pentru fiecare kilogram de greutate corporală. Medicul dumneavoastră va decide dacă doza este potrivită pentru dumneavoastră. În funcție de modul în care reacționați la medicament, este posibil ca medicul dumneavoastră:

- să întrerupă și să reia perfuzia mai lent
- să vă amâne perfuzia și să o programeze pentru altă zi
- să vă reducă doza
- sau să oprească tratamentul cu Rytelo.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp vi se administrează tratament cu Rytelo.

Medicamente administrate înainte de tratamentul cu Rytelo

Cu cel puțin 30 minute înainte de fiecare doză de Rytelo, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra medicamente care să ajute la ameliorarea reacțiilor adverse cauzate de perfuzie (reacții asociate perfuziei) – vezi pct. 2 „Atenționări și precauții” și pct. 4 „Reacții adverse posibile” pentru mai multe informații.

Dacă omiteți o doză

Dacă omiteți sau amânați o programare pentru o doză de Rytelo, este foarte important să faceți altă programare cât mai curând posibil. Schema de administrare va continua apoi conform prescripției – o dată la 4 săptămâni.

Dacă vi se administrează mai mult Rytelo decât trebuie

Întrucât perfuzia vi se va administra de către profesioniști instruiți din domeniul sănătății într-o unitate de asistență medicală, este improbabil să survină un supradozaj. Dacă se întâmplă acest lucru, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica dacă nu prezentați reacții adverse.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacții adverse grave. **Este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent.**

Foarte frecvente: (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie)
 - care poate determina următoarele simptome: apariție de vânătăi cu mai multă ușurință sau sângerare mai crescută decât ar fi de așteptat, o vânătăie mai mare sau o acumulare de sânge (hematom), sângerări prelungite după tăieturi, sângerare nazală, prezența sângelui în intestin, în urină sau în scaun sau scaun de culoare neagră.
- Număr scăzut de neutrofile în sânge (neutropenie)
 - care poate determina următoarele simptome: febră, tuse, durere în gât, frisoane, stare de rău sau orice alt semn de infecție.

Frecvente: (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Reacții asociate perfuziei (unele evenimente debutează în timpul perfuziei sau după perfuzie)
 - care pot fi sau nu grave și pot include una sau mai multe dintre următoarele: tensiune arterială mică sau foarte crescută; dificultăți apărute brusc la respirație; lipsă de energie; indispoziție; durere de cap; greață sau senzație de rău; vărsături; diaree; transpirație abundentă neobișnuită; mâncărimi pe piele sau piele înroșită; umflare; febră; sau durere în unele părți ale corpului (de exemplu durere în piept, stomac, articulații, spate sau oase).
- O infecție în fluxul sanguin (sepsis)

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente: (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- număr scăzut de globule albe (leucopenie) – observat la analize de sânge
- slăbiciune sau o senzație generală de lipsă de energie sau putere (astenie)
- oboseală (fatigabilitate)
- durere de cap
- infecție la nivelul tractului urinar
- valori crescute ale enzimelor hepatice – observate la analize de sânge.

Frecvente: (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- durere articulară
- mâncărimi pe piele
- leșin
- bătăi neregulate sau anormal de rapide ale inimii (fibrilație atrială sau flutter atrial).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rytelo

Rytelo va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății la spital sau la clinică. Detaliile legate de păstrare sunt următoarele:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP.
- Flaconul nedeschis: a se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rytelo

- Substanța activă este imetelstat. Fiecare flacon conține imetelstat sodic, echivalent cu imetelstat 47 mg sau 188 mg. După reconstituire, fiecare mililitru de soluție conține imetelstat 31,4 mg/ml.
- Ceilalți excipienți sunt carbonat de sodiu și/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) – vezi pct. 2 „Rytelo conține sodiu”.

Cum arată Rytelo și conținutul ambalajului

Rytelo este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) de culoare albă până la aproape albă sau ușor gălbuie. Rytelo este furnizat într-un flacon unidoză, conținând 47 mg sau 188 mg de imetelstat.

Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP.

Instrucțiuni de preparare, administrare și manipulare

Numărul de flacoane utilizate pentru o singură doză va depinde de greutatea pacientului.

Rytelo este furnizat sub formă de pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă sau ușor gălbuie exclusiv pentru perfuzie intravenoasă și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

Premedicație și monitorizare pentru identificarea reacțiilor asociate perfuziei

Înainte oricăror doze de Rytelo trebuie să se administreze premedicație, în scopul prevenirii sau reducerii posibilelor reacții asociate perfuziei. Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu difenhidramină (25-50 mg) și hidrocortizon (100-200 mg), sau echivalent, cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea Rytelo.

Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea reacțiilor adverse timp de cel puțin o oră după finalizarea perfuziei. Vezi pct. 4.2 și 4.4 din RCP pentru abordarea terapeutică a simptomelor.

Reconstituire

- Calculați doza de Rytelo (mg în total) în funcție de greutatea corporală a pacientului (kg):
Greutatea corporală (X kg) × **Doza** (7,1 mg/kg, exceptând cazul în care reducerea dozei la 5,6 mg/kg sau 4,4 mg/kg este justificată)
- Stabiliți numărul de flacoane de Rytelo necesare. Pentru a obține o doză completă pot fi necesare mai multe flacoane. Fiecare flacon de Rytelo conține 47 mg sau 188 mg.
- Scoateți flacoanele de Rytelo din frigider. Lăsați flacoanele să stea 10-15 minute (fără a depăși 30 minute) pentru a ajunge la temperatura camerei, cuprinsă între 20 °C și 25 °C, înainte de reconstituire.

- Reconstituiți fiecare flacon de Rytelo în funcție de concentrație și urmând instrucțiunile de mai jos:
 - *Flacoane de Rytelo care conțin 47 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*
Injectați 1,8 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) direct în pulberea liofilizată pentru un volum de administrat de 1,5 ml. Concentrația finală a soluției reconstituite va fi 31,4 mg/ml per flacon.
 - *Flacoane de Rytelo care conțin 188 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*
Injectați 6,3 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) direct în pulberea liofilizată pentru un volum de administrat de 6,0 ml. Concentrația finală a soluției reconstituite va fi 31,4 mg/ml per flacon.

Fiecare flacon conține un spațiu de preaplin pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării și extragerii soluției reconstituite, rezultând concentrația finală de 31,4 mg/ml specificată mai sus.

- Rotiți ușor fiecare flacon pentru a evita formarea spumei, până când pulberea este complet reconstituită (a nu se depăși 15 minute). A nu se agita.
- Înainte de diluare, inspectați vizual soluția reconstituită pentru a identifica eventualele particule și modificări de culoare. Soluția reconstituită din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor tulbure, în esență fără contaminanți, particule și/sau particule în suspensie vizibile. A nu se utiliza dacă sunt prezente modificări de culoare sau particule în suspensie.
- Utilizați soluția reconstituită imediat pentru a prepara soluția diluată de Rytelo în punga de perfuzie.

Diluare

- Calculați volumul de soluție reconstituită necesar pentru pacient în funcție de greutatea corporală a pacientului.

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Greutatea corporală (kg)} \times \text{Doza (7,1 mg/kg, exceptând cazul în care reducerea dozei la 5,6 mg/kg sau 4,4 mg/kg este justificată)}}{31,4 \text{ mg/ml (concentrația soluției reconstituite)}}$$

- Adăugați volumul necesar de soluție reconstituită într-o pungă de perfuzie de 500 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Aruncați orice exces de lichid rămas în flacon (flacoane) care nu este necesar pentru a obține doza corectă.
- Răsturnați ușor punga de perfuzie de cel puțin 5 ori, pentru a vă asigura că soluția reconstituită este bine amestecată. Nu agitați punga de perfuzie înainte de administrare.

Păstrarea soluției diluate

- A se utiliza în decurs de 48 ore, dacă este păstrată la frigider, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (include timpul total de la momentul reconstituirii până la finalizarea perfuziei).
- A se utiliza în decurs de 18 ore, dacă este păstrată la temperatura camerei, la temperaturi cuprinse între 20 °C și 25 °C (include timpul total de la momentul reconstituirii până la finalizarea perfuziei).
- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 48 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C sau timp de 18 ore la temperaturi cuprinse între 20 °C și 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de utilizare, constituie

responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, exceptând situația în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții controlate și aseptice validate.

Mod de administrare

- Administrați soluția diluată prin perfuzie intravenoasă în decurs de 2 ore (adică 250 ml/oră). Nu administrați prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Pentru vitezele de perfuzare reduse care pot fi necesare din cauza reacțiilor asociate perfuziei, vezi mai jos și consultați pct. 4.2, Tabelul 3, din RCP.

Modificări de administrare a dozei pentru reacții asociate perfuziei

Reacție adversă	Grad de severitate ^a	Apariție	Modificare a tratamentului
Reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4 și 4.8 din RCP)	Gradul 2 sau 3	Prima și a doua	• Perfuzia trebuie întreruptă până la remisie sau până când intensitatea reacțiilor adverse scade până la gradul 1^a • Perfuzia trebuie reluată la o viteză de perfuzare de 50% din cea utilizată pentru administrare înainte de apariția reacțiilor adverse (adică 125 ml/h).

Gradul 1: ușoară; gradul 2: moderată; gradul 3: severă

Eliminare

- Fără cerințe speciale la eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.