

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rytelo 47 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Rytelo 188 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rytelo 47 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller imetelstatnatrium motsvarande 47 mg imetelstat.
Efter beredning innehåller 1 ml lösning 31,4 mg imetelstat.

Rytelo 188 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller imetelstatnatrium motsvarande 188 mg imetelstat.
Efter beredning innehåller 1 ml lösning 31,4 mg imetelstat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt eller svagt gult frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rytelo är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom (MDS) med mycket låg, låg eller intermediär risk utan isolerad cytogenetisk 5q-deletion (non-del5q), som har fått otillfredsställande svar på eller inte är lämpliga för erytropoietinbaserad behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Rytelo ska administreras och monitoreras under överinseende av läkare och hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av hematologisk sjukdom och behandling.

Fullständig blodcellsräkning samt leverfunktionstester rekommenderas före varje dos. Efter de första två doserna rekommenderas dessutom blodcellsräkning en gång i veckan (se avsnitt 4.4).

Fertila kvinnor ska graviditetstestas innan den första dosen Rytelo ges (se avsnitt 4.6).

Dosering

Rekommenderad dos Rytelo är 7,1 mg/kg kroppsvikt administrerat som intravenös infusion en gång var 4:e vecka. Rytelo ska sättas ut om patienten efter 24 veckor (6 doser) inte fått ett minskat behov av erytrocyttransfusioner, eller vid oacceptabel toxicitet oavsett tidpunkt.

Premedicinering för potentiella infusionsrelaterade reaktioner

Patienterna ska premedicineras med difenhydramin (25-50 mg) och hydrokortison (100-200 mg), eller motsvarande, minst 30 minuter före administreringen av Rytelo. Premedicinering ska ges före alla doser Rytelo för att förhindra eller minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

Dosjusteringar

Rekommenderade dosminskningar vid biverkningar av grad 3 och grad 4 anges i tabell 1.

Vid biverkningar av grad 3 eller grad 4 kan uppskjuten dosering, minskad dos eller utsättning av behandlingen krävas., enligt beskrivning i tabell 2, 3 och 4. Behandlingen med Rytelo ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar den lägsta dosen på 4,4 mg/kg.

Tabell 1: Rekommenderad dosminskning vid alla biverkningar av grad 3 eller grad 4

Dosminskning	Nuvarande dos	Minskad dos
Första dosminskningen	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Andra dosminskningen	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hematologiska biverkningar av grad 3 och grad 4

Skjut upp administreringen av Rytelo om absolut neutrofilantal understiger $1,0 \times 10^9/l$ eller om trombocyttallet understiger $50 \times 10^9/l$. Justera dosen enligt beskrivning i tabell 2.

Tabell 2: Dosjustering vid hematologiska biverkningar av grad 3 och grad 4

Biverkning	Svårighets-grad ^{a, b}	Biverknings-tillfälle	Behandlingsjustering
Trombocytopeni (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Grad 3	Första	• Skjut upp behandlingen tills trombocyttallet är $\geq 50 \times 10^9/l$ • Återuppta på samma dosnivå
		Andra och tredje	• Skjut upp behandlingen tills trombocyttallet är $\geq 50 \times 10^9/l$ • Återuppta på nästa lägre dosnivå
	Grad 4	Första och andra	• Skjut upp behandlingen tills trombocyttallet är $\geq 50 \times 10^9/l$ • Återuppta på nästa lägre dosnivå
Neutropeni (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Grad 3	Första	• Skjut upp behandlingen tills absolut neutrofiltal är $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Återuppta på nästa lägre dosnivå
		Andra och tredje	• Skjut upp behandlingen tills absolut neutrofiltal är $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Återuppta på nästa lägre dosnivå
	Grad 4	Första och andra	• Skjut upp behandlingen tills absolut neutrofiltal är $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • Återuppta på nästa lägre dosnivå

^a Svårighetsgraden baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03.

^b Grad 3: allvarlig; grad 4: livshotande

Icke-hematologiska biverkningar

Justering av dosadministrering vid infusionsrelaterade reaktioner beskrivs i tabell 3.

Tabell 3: Justering av dosadministrering vid infusionsrelaterade reaktioner

Biverkning	Svårighets-grad ^{a, b}	Biverknings-tillfälle	Behandlingsjustering
Infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Grad 2 eller 3	Första och andra	• Avbryt infusionen tills biverkningarna gått tillbaka helt eller intensiteten minskat till grad 1^b • Återuppta infusionen med 50 % av den hastighet som användes före biverkningarna (dvs. 125 ml/tim)
		Tredje	• Vid grad 2, avbryt infusionen. Kan återupptas när nästa dos administreras. • Vid grad 3, sätt ut behandlingen
	Grad 4	Första	• Avbryt infusionen • Ge stödjande behandling efter behov och sätt ut behandlingen

^a Svårighetsgraden baseras på NCI-CTCAE version 4.03

^b Grad 1: lindrig; grad 2: måttlig; grad 3: allvarlig; grad 4: livshotande

Dosjusteringar vid andra biverkningar, såsom förhöjda levervärden, beskrivs i tabell 4.

Tabell 4: Dosjustering vid icke-hematologiska biverkningar

Biverkning	Svårighets-grad ^{a, b}	Tillfälle	Behandlingsjustering
Övriga biverkningar, t.ex. förhöjda levervärden (se avsnitt 4.8)	Grad 3 eller 4	Första och andra	• Skjut upp behandlingen tills biverkningarna är av grad 1^b eller den grad som gällde vid baslinjen • Återuppta på nästa lägre dosnivå

^a Svårighetsgraden baseras på NCI-CTCAE, version 4.03

^b Grad 1: lindrig; grad 2: måttlig; grad 3: allvarlig; grad 4: livshotande

Missade doser

Om en planerad dos missats ska patienten få Rytelo så snart som möjligt och doseringen fortsätta enligt ordinationen med 4 veckor mellan doserna.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCL] 30 till < 90 ml/min). Data för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (CrCL 15 till < 30 ml/min) eller terminal njursvikt är otillräckliga och ingen dosrekommendation kan ges (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt avvikande leverfunktionsvärden (totalt bilirubin $\leq$ övre referensvärdet [upper limit of normal - ULN] och aspartataminotransferas [ASAT] $>$ ULN eller totalt bilirubin $> 1\times$ till $1,5\times$ ULN [grad 1] oavsett ASAT) eller (totalt bilirubin $> 1,5\times$ till $3\times$ ULN [grad 2] oavsett ASAT). Data för patienter med kraftigt avvikande leverfunktionsvärden (totalt bilirubin > 3 ULN [grad 3] oavsett ASAT) är otillräckliga och ingen dosrekommendation kan ges (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Rytelo för barn och ungdomar i åldern 28 dagar till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av Rytelo för en pediatrik population som är yngre än 28 dagar.

Administreringssätt

Rytelo är avsett för intravenös användning.

Rytelo är endast avsett för engångsbruk.

Rytelo måste beredas och spädas med aseptisk teknik under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal innan det ges som intravenös infusion.

Den intravenösa infusionen ska ges under 2 timmar (dvs. 250 ml/tim). Information om minskad infusionshastighet som kan bli nödvändig vid infusionsrelaterade reaktioner finns i tabell 3 i avsnitt 4.2. Dosen får inte ges som intravenös push- (stöt-) eller bolusdos.

Anvisningar för beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats under behandling med Rytelo, inklusive nyttillkommen och förvärrad trombocytopeni av grad 3 eller grad 4 (se avsnitt 4.8). Fullständig blodcellsräkning ska göras inför varje Rytelo-dos, varje vecka efter administrering av de första två doserna, alltid vid trombocytopeni av grad 3 eller grad 4 eller på klinisk indikation. Patienter med trombocytopeni av grad 3 eller grad 4 ska som försiktighetsåtgärd övervakas avseende blödningshändelser. Behov av trombocyttransfusion ska bedömas om kliniskt indicerat. Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera alla tecken eller symtom i form av blåmärken eller blödnings. Nästa dos ska skjutas upp och behandlingen återupptas med samma eller reducerad dos enligt rekommendationerna (se avsnitt 4.2).

Neutropeni

Neutropeni har rapporterats under behandling med Rytelo, inklusive nyttillkommen och förvärrad neutropeni av grad 3 eller grad 4 (se avsnitt 4.8), och febril neutropeni kan förekomma. Fullständig blodcellsräkning ska göras inför varje Rytelo-dos, varje vecka efter administrering av de första två doserna, och alltid vid neutropeni av grad 3 eller grad 4. Patienter med neutropeni av grad 3 eller grad 4 ska som försiktighetsåtgärd övervakas avseende infektioner, inklusive sepsis. Granulocytkolonistimulerande faktorer och infektionsbekämpande behandling ska administreras på klinisk indikation. Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera alla tecken och symtom på

neutropeni, till exempel feber eller infektion. Nästa dos ska skjutas upp och behandlingen återupptas med samma eller reducerad dos enligt rekommendationerna (se avsnitt 4.2).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats under behandling med Rytelo och var oftast av lindrig eller måttlig svårighetsgrad (se avsnitt 4.8). De vanligaste symtomen var huvudvärk och ryggvärk. Andra grad 3-biverkningar att notera var hypotoni, hypertoni, hypertensiv kris och icke-kardiell bröstsmärta. I de flesta fall uppkom en infusionsrelaterad reaktion under eller strax efter infusionen.

Patienterna ska premedicineras minst 30 minuter före Rytelo-dosen för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.2). Patienterna ska övervakas avseende biverkningar under minst en timme efter avslutad infusion.

Behandla symtomen på infusionsrelaterade reaktioner med understödjande vård och överväg att avbryta infusionen, minska infusionshastigheten eller sätta ut behandlingen beroende på biverkningarnas allvarlighetsgrad och frekvens, enligt rekommendationerna (se avsnitt 4.2).

Embryofetal toxicitet

Baserat på djurstudier kan Rytelo orsaka embryofetala skador när det ges till en gravid kvinna. Administrering av imetelstat till dräktiga möss och kaniner under organogenesen resulterade i embryofetal mortalitet vid en exponering hos moderjuret på $(AUC) \geq 3,4$ gånger exponeringen hos människa vid rekommenderad klinisk dos (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor ska uppmanas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Rytelo och i minst en vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

Detta läkemedel innehåller 35 mg natrium per dos (till en patient som väger 80 kg) eller cirka 1,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Ytterligare natrium tillkommer via den natriuminnehållande lösning som används för beredning inför administreringen (se avsnitt 6.6). Detta ska beaktas vad gäller patientens totala natriumintag per dag från samtliga källor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts hos människa (se avsnitt 5.2).

In vitro hämmar imetelstat BCRP, OAT1, OATP1B1 och OATP1B3 vid koncentrationer som motsvarar de som uppnås samma dag som imetelstat administreras. Risken för interaktioner som leder till ökad koncentration av ett samtidigt administrerat substrat minskar med de snabbt minskande plasmakoncentrationerna av imetelstat, och har sannolikt ingen relevans de följande dagarna mellan doseringarna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Graviditetsstatus ska verifieras hos fertila kvinnor innan behandling med Rytelo inleds (se avsnitt 4.2).

Fertila kvinnor ska uppmanas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Rytelo och i minst en vecka efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data om användning av imetelstat till gravida kvinnor. Djurstudier har visat att imetelstat kan orsaka embryo- eller fosterförluster (se avsnitt 5.3). Imetelstat rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om imetelstat utsöndras i bröstmjolk.

Det finns inga data om förekomst av imetelstat i bröstmjolk, effekter på barn som ammas, eller effekter på mjölkproduktionen. En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos barn som ammas, ska kvinnor uppmanas att inte amma under behandlingen med Rytelo och i en vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på fynd i djurstudier kan imetelstat försämra fertiliteten hos fertila kvinnor (se avsnitt 5.3). Det finns inga data från människa om effekter av imetelstat på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rytelo kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Reaktionsförmågan vid dessa aktiviteter kan vara nedsatt på grund av de potentiella effekterna av asteni och infusionsrelaterade reaktioner, t.ex. sjukdomskänsla, bröstsmärtor och hypertensiv kris, som kan följa efter administreringen (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska uppmanas att iaktta försiktighet tills alla symtom som påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har gått tillbaka.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av Rytelo var trombocytopeni (94 %), leukopeni (93 %), neutropeni (92 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (48 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (42 %), förhöjt alkaliskt fosfat (ALP) (41 %), asteni (26 %) och huvudvärk (16 %).

De vanligaste svåra biverkningarna (grad ≥ 3) var neutropeni (69 %) och trombocytopeni (63 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var sepsis (1,7 %), urinvägsinfektion (1,7 %), förmaksflimmer (1,1 %), blödande esofagusvaricer (1,1 %), svimning (1,1 %) och trombocytopeni (1,1 %).

Frekvensen behandlingsutsättning på grund av biverkningar var 13 %. De biverkningar som oftast ledde till behandlingsutsättning var trombocytopeni (6,3 %) och neutropeni (6,3 %).

Frekvensen dosreducering eller uppskjuten dosering på grund av biverkningar var 65 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosjustering eller behandlingsavbrott var neutropeni (51 %) och trombocytopeni (45 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvensen baseras på sammanslagna data från tre kliniska prövningar på 175 patienter med MDS med låg till intermediär-1-risk, transfusionsberoende anemi och som antingen fått återfall,

var refraktära mot eller olämpliga för ESA-behandling och som behandlades med imetelstat i rekommenderad dos. I median behandlades patienterna med Rytelo i 7,8 månader.

Biverkningarna redovisas nedan per organsystem enligt MedDRA och inom varje organsystem indelade efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5: Biverkningar hos MDS-patienter med låg till intermediär-1-risk som behandlades med Rytelo i fas 2- och 3-studien MDS3001

Organsystem	Biverkning	Frekvens (alla grader)	Alla grader (N = 175)	Grad ≥ 3 (N = 175)
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion ^a	Mycket vanliga	12 %	2,3 %
	Sepsis ^b	Vanliga	4,0 %	4,0 %
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni ^c	Mycket vanliga	94 %	63 %
	Neutropeni ^c	Mycket vanliga	92 %	69 %
	Leukopeni ^c	Mycket vanliga	93 %	56 %
Immunsystemet	Infusionsrelaterade reaktioner ^d	Vanliga	8,6 %	3,4 %
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	16 %	1,7 %
	Synkope ^e	Vanliga	4,6 %	1,7 %
Hjärtat	Förmaksflimmer ^f	Vanliga	3,4 %	1,1 %
Blodkärl	Hematom	Vanliga	5,7 %	0,6 %
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Vanliga	5,1 %	0
Magtarmkanalen	Magtarmblödning ^g	Vanliga	6,3 %	1,7 %
Lever och gallvägar	Förhöjt aspartat-aminotransferas ^c	Mycket vanliga	48 %	2,3 %
	Förhöjt alanin-aminotransferas ^c	Mycket vanliga	42 %	4,0 %
	Förhöjt alkaliskt fosfatas ^c	Mycket vanliga	41 %	0
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Vanliga	5,1 %	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Vanliga	6,9 %	0
Njurar och urinvägar	Hematuri	Vanliga	4,6 %	1,1 %
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni ^h	Mycket vanliga	26 %	0,6 %

^a Urinvägsinfektion omfattar urinvägsinfektion, Escherichia-infektion i urinvägarna samt cystit.

^b Sepsis omfattar sepsis, enterokocksepsis, escherichia-sepsis, neutropen sepsis samt urosepsis.

^c Trombocytopeni (minskat antal trombocyter), neutropeni (minskat antal neutrofiler), leukopeni (minskat antal vita blodkroppar), förhöjt ASAT, förhöjt ALP samt förhöjt ALAT, baserat på laboratorievärden.

^d Infusionsrelaterade reaktioner omfattar buksmärta, högt sittande buksmärta, artralgi, asteni, ryggsmärta, skelettsmärta, bröstsmärta, diarré, obehag, dyspné, erytem, hudrodnad, huvudvärk, hyperhidros, hypertension, hypertensiv kris, hypotension, sjukdom, sjukdomskänsla, illamående, icke-kardiell bröstsmärta, perifert ödem, palmarerytem, klåda, pyrexia, ryggradssmärta, urtikaria och kräkningar. Endast händelser som bedöms vara relaterade till infusionsrelaterade reaktioner inkluderas.

^e Synkope omfattar förlorat medvetande, försynkope och synkope.

^f Förmaksflimmer omfattar förmaksflimmer och förmaksfladder.

^g Gastrointestinal blödning omfattar analblödning, ventrikelblödning, gastrointestinal blödning, hematochezi, hemorroidblödning, tarmblödning, rektalblödning och blödande gastroesofageala varicer.

^h Asteni omfattar asteni och utmattning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Trombocytopeni

Trombocytopeni utvecklades hos 94,3 % av patienterna som fick imetelstat. Incidensen av trombocytopeni av grad 3 eller grad 4 var 62,9 %. Mediantiden till debut av händelser $\geq$ grad 3 var 5 veckor (intervall: 1,7-89,7 veckor). Mediandurationen för trombocytopenihändelser $\geq$ grad 3 var 1,4 veckor (intervall: 0,1-15,0 veckor) (se avsnitt 4.2 och 4.4). Trombocytopeni (behandlingsrelaterad biverkning av någon grad) ledde till dosminskning eller uppskjuten dosering hos 24,6 % respektive 44,6 % av patienterna. Behandlingen sattes ut permanent hos 6,3 % av patienterna.

Neutropeni

Neutropeni utvecklades hos 92,0 % av patienterna som fick imetelstat. Incidensen av neutropeni av grad 3 eller grad 4 var 69,1 %. Mediantiden till debut av händelser $\geq$ grad 3 var 4,3 veckor (intervall: 1,0-118,6 veckor). Mediandurationen för neutropenihändelser $\geq$ grad 3 var 2,0 veckor (intervall: 0,0-16,7 veckor) (se avsnitt 4.2 och 4.4). Neutropeni (behandlingsrelaterad biverkning av någon grad) ledde till dosminskning eller uppskjuten dosering hos 36,6 % respektive 50,3 % av patienterna. Behandlingen sattes ut permanent hos 6,3 % av patienterna.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner inträffade hos 8,6 % av patienterna som fick imetelstat. Incidensen av infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller grad 4 var 3,4 %. Infusionsrelaterade reaktioner var oftast av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna var huvudvärk (3,4 %) och ryggsmärta (2,3 %). Andra infusionsrelaterade reaktioner att notera var grad 3-händelser av hypotoni (0,6 %), hypertoni (0,6 %), hypertensiv kris (0,6 %) och icke-kardiell bröstsmärta (0,6 %). I de flesta fall uppkom en infusionsrelaterad reaktion under eller strax efter infusionen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Infusionsrelaterade reaktioner ledde till dosminskning eller uppskjuten dosering hos 0,6 % av patienterna, och till tillfälligt avbrott eller avslutande av infusionen hos 5,7 % av patienterna. Behandlingen sattes ut permanent hos 0,6 % av patienterna.

Lever och gallvägar

Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT och förhöjt ALP inträffade hos 48,0 %, 41,7 % respektive 41,1 % av patienterna som fick imetelstat. Incidensen av händelser av grad 3 eller grad 4 var 2,3 %, 4,0 % respektive 0 %. Mediantiden till debut av händelser $\geq$ grad 3 var 30,4 veckor för förhöjt ASAT (intervall: 25,9-63,1 veckor) och 32,0 veckor för förhöjt ALAT (intervall: 1,0-84,1 veckor). Mediandurationen för händelser $\geq$ grad 3 var 1,2 veckor för förhöjt ASAT (intervall: 0,4-2,4 veckor) och 1,5 veckor för förhöjt ALAT (intervall: 0,7-4,0 veckor). Händelserna (behandlingsrelaterade biverkningar av någon grad) ledde till uppskjuten behandling hos 1,7 % av patienterna med förhöjt ASAT och hos 0,6 % av patienterna med förhöjt ALAT. Ingen händelse ledde till utsättning av behandlingen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering eller felaktig administrering (t.ex. genom intravenös push- [stöt-] eller bolus) ska patienterna övervakas avseende tecken och symtom på biverkningar. Lämplig symtomatisk behandling och rutinmässig understödande vård ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX80

Verkningsmekanism

Imetelstat är en oligonukleotid telomerashämmare som binder till mallsträngen i RNA-komponenten i humant telomeras (hTR) och därmed förhindrar telomerbindning.

Telomerasaktivitet och uttryck av humant telomeras omvänt transkriptas-RNA (hTERT-RNA) är kända för att vara kraftigt förhöjda vid MDS och i maligna stamceller och progenitorceller. Imetelstatbehandling leder till kortare telomerlängd, hämmad proliferation hos maligna stam- och progenitorceller samt induktion av apoptotisk celldöd, vilket leder till färre maligna kloner.

Farmakodynamisk effekt

Immunogenicitet

Under imetelstatbehandling med rekommenderad dos detekterades läkemedelsantikroppar (ADA) hos 17 % av patienterna. Inga belägg för att ADA påverkade farmakokinetiken, effekten eller säkerheten kunde dock observeras. Data är fortfarande begränsade.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av imetelstat har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterprövning i fas 3, IMerge (MDS3001) hos 178 vuxna patienter med MDS med låg eller intermediär-1-risk enligt IPSS (International Prognostic Scoring System), som var transfusionsberoende (behövde ≥ 4 erytrocytenheter under en 8-veckorsperiod inom 16 veckor före randomiseringen). MDS-diagnosen för inklusion baserades på WHO:s klassificering från 2008. För lämplighet som deltagare krävdes behandlingssvikt, förlorad respons på eller olämplighet för erytropoietinstimulerande medel (ESA), samt ett absolut neutrofiltal på $1,5 \times 10^9/l$ eller mer och trombocyttal på $75 \times 10^9/l$ eller mer. Patienter var inte lämpliga som deltagare om de hade en cytogenetisk 5q-deletion (del5q) eller tidigare hade behandlats med lenalidomid eller hypometylerande läkemedel.

Patienterna randomiserades 2:1 till att få en intravenös infusion av imetelstat ($n = 118$) på 7,1 mg/kg eller placebo ($n = 60$) administrerat under 2 timmar var fjärde vecka fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller avbrutet deltagande i studien. Randomiseringen stratifierades efter antalet tidigare erytrocyttransfusioner och riskgrupp enligt IPSS. Patienterna premedicerades med antihistamin och kortikosteroid före doseringen för att mildra infusionsrelaterade reaktioner. Uppskjuten dos eller dosminskning på grund av toxicitet av grad 3 eller grad 4 som observerades när det var dags för nästa planerade dos utvärderades i enlighet med angivna dosändringar (se avsnitt 4.2). Samtliga patienter fick understödjande vård, inklusive erytrocyttransfusion.

Av de 178 rekryterade patienterna var 62 % män och 80 % vita. Medianåldern var 72 år (intervall: 39-87 år) varav 20 % av patienterna (36/178) var < 65 år, 47 % (84/178) var ≥ 65 - < 75 år och 33 % (58/178) var ≥ 75 år. Totalt fick 118 patienter imetelstat under i median 7,8 månader (intervall: 0,03-32,5 månader) och 59 patienter fick placebo under i median 6,5 månader (intervall: 0,03-26,7 månader). Medianuppföljningstiden var 19,5 månader (intervall: 1,4-36,2) i imetelstatgruppen och 17,5 månader (intervall: 0,7-34,3) i placebogruppen. Huvudkaraktärstika vid baslinjen i effektpopulationen visas i tabell 6.

Tabell 6: Baslinjekaraktäristika hos patienter med MDS i fas 3-studien MDS3001

Sjukdomskaraktäristika	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Tid sedan första diagnosen		
År, median	3,5	2,8
ECOG-poäng (0, 1, 2), n (%)		
0: Asymtomatisk	42 (35,6)	21 (35)
1: Symtomatisk, fullt ambulant	70 (59,3)	39 (65)
2: Symtomatisk, sängliggande mindre än 50 % av dygnet	6 (5,1)	0
IPSS-risk, n (%)		
Låg	80 (67,8)	39 (65)
Intermediär-1	38 (32,2)	21 (35)
Tidigare erytrocyttransfusioner^a, n (%)		
4 till 6 enheter	62 (52,5)	33 (55)
> 6 enheter	56 (47,5)	27 (45)
WHO-klassificering (2008), n (%)		
RS ^{+b}	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ^{-c}	44 (37,3)	23 (38,3)
Saknas	1 (0,8)	0
Erytropoietin (EPO) i serum vid baslinjen, n (%)		
≤ 500 mE/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mE/ml	26 (22)	22 (36,7)
Saknas	5 (4,2)	2 (3,3)
Tidigare användning av ESA, n (%)		
Ja	108 (91,5)	52 (86,7)
Nej	10 (8,5)	8 (13,3)

Förkortningar: ECOG = Eastern cooperative oncology group; ESA = erytropoietinstimulerande medel; IPSS = International Prognostic Scoring System; MDS = myelodysplastiskt syndrom; RS+ = positiv för ringsideroblaster; RS- = negativ för ringsideroblaster; WHO = Världshälsoorganisationen.

^aTidigare erytrocyttransfusioner definieras som maximalt antal erytrocytenheter som transfunderats under 8 veckor under de 16 veckor som föregick randomiseringen.

^bRS+ inkluderar: refraktär anemi med ringsideroblaster (RARS)/refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi och refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi och ≥ 15% ringsideroblaster (RCMD-RS).

^cRS- inkluderar: övriga.

Effekten bestämdes baserat på andelen patienter som inte hade behövt erytrocyttransfusion (RBC-TI, red blood cell transfusion independence) under 8 veckor respektive 24 veckor. RBC-TI redovisas som inga erytrocyttransfusioner under någon period på 8 veckor (56 dagar) i följd, respektive under någon period på 24 veckor (168 dagar) i följd, oavsett behandlingsavbrott eller efterföljande cancerbehandling (behandlingsstrategi). Effektnresultaten presenteras i tabell 7.

Tabell 7: Effektnresultat i fas 3-studien MDS3001

	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
Frekvens RBC-TI ≥ 8 veckor under de första 24 veckorna ^a		
≥ 8 veckors RBC-TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95 % KI för responsfrekvens (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% differens (95 % KI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-värde ^d	0,002	
Frekvens RBC-TI ≥ 24 veckor under de första 48 veckorna ^a		
≥ 24 veckors RBC-TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95 % KI för responsfrekvens (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% differens (95 % KI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-värde ^d	< 0,001	

KI = konfidensintervall; RBC = erytrocyt; TI = transfusionsberoende.

^a TI oavsett behandlingsavbrott eller efterföljande cancerbehandling (behandlingsstrategi)

^b 95 % KI för responsfrekvens baserat på exakt Clopper-Pearson-konfidensintervall.

^c 95 % KI för differens baserat på Wilsons poängmetod.

^d P-värde baserat på Cochran Mantel-Haenszel-test stratifierat efter tidigare erytrocyttransfusioner ($\leq$ 6 vs. $>$ 6 erytrocytenheter) och IPSS-riskgrupp (låg vs. intermediär-1).

Medianduration för $\geq$ 8 veckors RBC TI var 51,6 veckor och medianökning av hemoglobin (Hb) under den längsta RBC TI-perioden var 3,55 g/dl hos deltagare som svarade på imetelstat.

Effekten av imetelstatbehandling på RBC-TI $\geq$ 8veckor var densamma i samtliga undergrupper av sjukdomskaraktäristika, även hos patienter utan ringsideroblaster.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Rytelo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av myelodysplastiskt syndrom, inklusive juvenil myelomonocytisk leukemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Imetelstat administreras som intravenös infusion. Inga andra administreringsvägar har studerats.

Hos patienter med MDS som fick imetelstat 7,1 mg/kg som intravenös infusion under 2 timmar var geometriskt medelvärde (variationskoefficient [CV] %) för maximal koncentration ($C_{\max}$) i plasma 89,5 mikrogram/ml (27,3 %), med de högsta koncentrationerna noterade i slutet av infusionen. Baserat på $C_{\max}$ ackumuleras inte imetelstat mellan behandlingscyklerna efter fyraveckors-doseringar till patienter med MDS.

Distribution

Imetelstats proteinbindning i human plasma var 94 %.

Metabolism

Imetelstat metaboliseras sannolikt av nukleaser i vävnaden till mindre fragment.

Eliminering

Geometriskt medelvärde (CV%) för skenbar halveringstid för imetelstat i plasma är cirka 4,9 timmar (43,2 %) hos patienter med MDS efter en dos på 7,1 mg/kg.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC_{0-24h} för imetelstat i plasma ökar mer än dosproportionellt inom doseringsintervallet 0,4 till 11,0 mg/kg.

Särskilda populationer

Det finns inga relevanta data för utvärdering av imetelstats farmakokinetik i särskilda populationer.

Av de deltagare med MDS som fick imetelstat i studie MDS3001 hade, baserat på leverfunktionstester (NCI-ODWG), 31 deltagare lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $\leq$ ULN och ASAT $>$ ULN, eller totalt bilirubin $> 1 \times$ till $1,5 \times$ ULN (grad 1) oavsett ASAT), 17 deltagare hade måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1,5 \times$ till $3 \times$ ULN (grad 2) oavsett ASAT) och 2 deltagare hade gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 3 \times$ ULN (grad 3) oavsett ASAT).

Baserat på kreatininclearance (CrCl) hade 42 deltagare lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 60 till < 90 ml/min), 39 deltagare hade måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30 till < 60 ml/min och 1 deltagare hade gravt nedsatt njurfunktion (CrCl 15 till < 30 ml/min).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

I 6-månadersstudier på möss och 9-månadersstudier på apor observerades dosrelaterade öknningar av leverns och njurarnas vikt. Mikroskopisk analys visade lätta till måttliga leverförändringar (inflammatoriska cellfoci, ökat antal Kupfferceller, pigmentinlagring, telangiectasi) och njurförändringar (förtjockat mesangium, glomerulonefrit/-skleros, interstitiell inlagring, blödning i njurtubuli, proteincylindrar). Dessa förändringar hade gått tillbaka helt eller minskat i allvarlighet efter den 8-14 veckor långa behandlingsfria perioden. Man såg inga signifikanta förändringar av leverns eller njurarnas funktionella parametrar. I dessa studier var nivån för ingen observerad negativ effekt (NOAEL, no observed adverse effect level) hos mus och högsta dos utan allvarlig toxisk effekt (HNSTD, highest non-severely toxic dose) hos apa de högsta doserna som administrerades, vilka ledde till exponeringar up till 2,4 respektive 28,1 gånger exponeringen hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med imetelstat.

Gentoxicitet

Imetelstat uppvisade ingen gentoxisk potential i *in vitro*- och *in vivo*-studier.

Fertilitet

Analys av effekterna på reproduktionsorganen i toxicitetsstudier med långvarig upprepad dosering tyder på en risk för nedsatt fertilitet hos hondjur. Endometrieatrofi i uterus observerades hos apor som fick 14,1 mg/kg en gång i veckan i 9 månader, med en genomsnittlig exponering (baserat på AUC) som är cirka 20,0 gånger exponeringen hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen. Effekten gick tillbaka efter en 14-veckors återhämningsperiod.

Inga uppenbara eller histologiska förändringar i reproduktionsvävnaderna hos handjur observerades vid någon av de doser som testades i toxicitetsstudier med långvarig upprepad dosering (upp till

18,8 mg/kg till mus och 14,1 mg/kg till apa), med en genomsnittlig exponering (baserat på AUC) som är cirka 2,4 gånger (mus) och 28,1 gånger (apa) exponeringen hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen.

Embryofetal utveckling

I studier av embryofetal utveckling administrerades imetelstat i doser om 4,7 mg/kg, 14,1 mg/kg och 28,2 mg/kg till dräktiga möss och råttor under organogenesen. Imetelstat var inte teratogent och man såg inga belägg för fostermissbildningar hos möss. Ökning av sammanväxta bröstben noterades hos kanin vid 28,2 mg/kg, en dos som bedömdes vara toxisk för moderdjuret baserat på minskad genomsnittlig kroppsvikt under dräktigheten. Embryoletala effekter observerades vid 28,2 mg/kg hos båda djurarterna i form av ökade post-implantationsförluster på grund av fler tidiga resorptioner, vilket ledde till färre levnadsdugliga foster och mindre kullstorlek per djur. Inga signifikanta ökning av post-implantationsförluster sågs vid exponeringar (baserat på AUC) på upp till 1,5 gånger (mus) eller 13,0 gånger (kanin) exponeringen hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen. Betydelsen av dessa effekter för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Beredd lösning

Rekonstituerad lösning

Ska användas omedelbart för beredning av utspädd lösning för intravenös infusion.

Utspädd lösning

Ska användas inom 48 timmar vid förvaring i kylskåp i 2 °C-8 °C (avser den totala tiden från rekonstituering till avslutad infusion).

Ska användas inom 18 timmar vid förvaring i rumstemperatur i 20 °C-25 °C (avser den totala tiden från rekonstituering till avslutad infusion).

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 48 timmar vid 2 °C-8 °C och i 18 timmar vid 20 °C-25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och -förhållanden före användning, vilka i normala fall inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rytelo 47 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning tillhandahålls i klar 8 ml-injektionsflaska av typ 1-glas med propp av klorbutylgummi och snäpplock av aluminium med mörkgrön plasthätta.
Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

Rytelo 188 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning tillhandahålls i klar 10 ml-injektionsflaska av typ 1-glas med propp av klorbutylgummi och snäpplock av aluminium med klarblå plasthätta.
Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast avsett för engångsbruk.

Anvisningar för beredning, administrering och hantering

Rytelo tillhandahålls som ett vitt till benvitt eller svagt gult frystorkat pulver endast avsett för intravenös infusion. Pulvret måste rekonstitueras och spädas för administrering.

Rekonstituering

- Beräkna dosen av Rytelo (totalt antal mg) baserat på patientens vikt (kg):
Kroppsvikt (X kg) × **Dos** (7,1 mg/kg, såvida inte dosminskning till 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg är motiverad).
- Bestäm hur många Rytelo-injektionsflaskor som behövs. Det kan behövas fler än en flaska för att uppnå full dos. En injektionsflaska med Rytelo innehåller antingen 47 mg eller 188 mg.
- Ta ut Rytelo-flaskorna ur kylan. Låt dem stå i 10-15 minuter (ej över 30 minuter) för att anta rumstemperatur, 20 °C-25 °, före rekonstituering.
- Rekonstituera samtliga Rytelo-flaskor efter den styrka och enligt de anvisningar som ges nedan:
 - *Rytelo injektionsflaskor innehållande 47 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning*
Injicera 1,8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning direkt på det frystorkade pulvret för att uppnå en injicerbar volym på 1,5 ml. Den rekonstituerade lösningens slutliga koncentration är 31,4 mg/ml per injektionsflaska.
 - *Rytelo injektionsflaskor innehållande 188 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska lösning*
Injicera 6,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning direkt på det frystorkade pulvret för att uppnå en injicerbar volym på 6,0 ml. Den rekonstituerade lösningens slutliga koncentration är 31,4 mg/ml per injektionsflaska.

Injektionsflaskorna innehåller ett överskott av lösningen för att kompensera för vätskeförlusten vid beredningen och när lösningen dras upp i sprutan, vilket leder till den slutliga koncentrationen på 31,4 mg/ml som anges ovan.

- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att undvika skumbildning tills pulvret är helt upplöst (ej längre än 15 minuter). Flaskan får inte skakas.

- Kontrollera visuellt före spädning att den rekonstituerade lösningen inte innehåller partiklar eller är missfärgad. Den rekonstituerade lösningen i samtliga injektionsflaskor ska vara klar eller något simmig samt fri från synliga föroreningar och partiklar. Använd inte flaskan om lösningen är missfärgad eller innehåller partiklar.
- Den rekonstituerade lösningen ska sedan omedelbart användas för beredning av utspädd Ryleto-lösning i infusionspåsen (se avsnitt 6.3).

Spädning

- Beräkna mängden rekonstituerad lösning som behövs till patienten baserat på dennes kroppsvikt.

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{Dos (7,1 mg/kg, såvida inte dosminskning till 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg är motiverad)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentrationen hos rekonstituerad lösning)}}$$

- Tillsätt erforderlig volym av rekonstituerad lösning till en infusionspåse som innehåller 500 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Kassera eventuellt överskott av lösning som finns kvar i injektionsflaskorna och som inte behövs för att uppnå avsedd dos.
- Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ner minst 5 gånger så att den rekonstituerade lösningen blandas ordentlig. Skaka inte infusionspåsen före administreringen.

Förvaring av utspädd lösning

- Använd lösningen inom 48 timmar om den förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C (avser total tid från rekonstituering till avslutad infusion), se avsnitt 6.3.
- Använd lösningen inom 18 timmar om den förvaras i rumstemperatur vid 20 °C-25 °C (avser total tid från rekonstituering till avslutad infusion), se avsnitt 6.3

Destruktion

- Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07 mars 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rytelo 47 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
imételstat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller imételstatnatrium motsvarande 47 mg imételstat. Efter beredning innehåller 1 ml lösning 31,4 mg imételstat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: natriumkarbonat och/eller saltsyra (för pH-justering)
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter beredning och spädning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1894/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rytelo 47 mg pulver till koncentrat
imetelstat
intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

I.v. användning efter beredning och spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

47 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELSTETS NAMN

Rytelo 188 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
imételstat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller imételstatnatrium motsvarande 188 mg imételstat. Efter beredning innehåller 1 ml lösning 31,4 mg imételstat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumkarbonat och/eller saltsyra (för pH-justering)
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter beredning och spädning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1894/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rytelo 188 mg pulver till koncentrat
imetelstat
intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

I.v. användning efter beredning och spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

188 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rytelo 47 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning Rytelo 188 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning imetelstat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rytelo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Rytelo
3. Hur du får Rytelo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rytelo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rytelo är och vad det används för

Rytelo är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen imetelstat. Imetelstat är en typ av läkemedel som kallas telomerashämmare.

Rytelo används till vuxna med anemi (låg halt av röda blodkroppar) som orsakas av myelodysplastiskt syndrom (MDS), en typ av cancer. Det används för att behandla anemin hos patienter som behöver transfusioner av röda blodkroppar och som inte svarar väl på eller inte kan få behandling med erytropoietin (ett hormon som stimulerar produktionen av röda blodkroppar).

När man har MSD bildar benmärgen inte tillräckligt många friska blodkroppar och det finns onormala celler i blodet och/eller benmärgen som inte utvecklas som de ska. Detta kan leda till anemi och göra att du känner dig trött och orkeslös.

Rytelo verkar genom att blockera ett enzym (protein) som kallas telomeras och som hjälper cancerceller att växa och dela sig. Läkemedlet förhindrar utveckling av cancerceller i benmärgen och gör att benmärgen kan producera normala blodkroppar, och du känner dig därmed inte lika trött.

2. Vad du behöver veta innan du får Rytelo

Du ska inte få Rytelo

- om du är allergisk mot imetelstat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska **innan du får** Rytelo om:

- du är kvinna och kan bli gravid – se ”Graviditet och amning” och ”Fertilitet” i avsnitt 2
- du nyligen har haft symtom såsom lättare att få blåmärken, kraftigare blödning än förväntat, näsblod, blod i urinen eller avföringen, eller andra tecken på blödning
- du har tecken på infektion t.ex. feber, frossa eller sjukdomskänsla eller andra tecken.

Blödningar, blåmärken och infektioner kan förvärras om vissa typer av blodkroppar börja minska i antal efter att du har fått Rytelo – se ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4.

För att kunna kontrollera antalet blodkroppar och övervaka dig avseende vissa biverkningar kommer läkaren eller sjuksköterskan att:

- ta blodprover före varje dos
- ta extra blodprover varje vecka efter de första två doserna
- eventuellt ge dig läkemedel mot infektion eller för att öka produktionen av blodkroppar om dina värden är för låga.

Biverkningar i form av så kallade **infusionsrelaterade reaktioner** kan uppträda under eller strax efter att du har fått Rytelo. Reaktionerna kan vara lindriga eller allvarliga. För att förebygga sådana reaktioner får du läkemedel minst 30 minuter innan du får Rytelo och du kommer att övervakas noga i minst 1 timme efter behandlingen.

Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du får några tecken på en infusionsrelaterad reaktion, till exempel lågt eller mycket högt blodtryck, plötslig andfåddhet, orkeslöshet, sjukdomskänsla, huvudvärk, illamående, kräkningar, diarré, ovanligt kraftiga svettningar, kliande eller rodnad hud, svullnad, feber, eller smärta i någon del av kroppen (t.ex. i bröstkorgen, magen, lederna, ryggen eller skelettet) – se även avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”.

Barn och ungdomar

Rytelo ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år. Man vet inte om läkemedlet är säkert att använda i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Rytelo

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Innan du börjar med Rytelo är det viktigt att du talar om för läkaren om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

- **Graviditet**
Imetelstat **rekommenderas inte** under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Fertila kvinnor rekommenderas att använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med Rytelo och i minst en vecka efter den sista dosen. Tala med läkaren eller sjuksköterskan om vilka preventivmedel som är bäst för dig för att undvika graviditet. **Tala omedelbart om för läkaren** om du blir gravid eller tror att du är gravid under tiden du behandlas med Rytelo. Du kommer att graviditetstestas innan behandlingen inleds.

- **Amning**
Det är okänt om imetelstat utsöndras i bröstmjölks. En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. Du ska **inte amma** under behandlingen med Rytelo och en vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Rytelo kan påverka fertiliteten hos kvinnor. Det innebär att om du är kvinna, kan du få svårare att bli gravid under eller efter behandlingen med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Rytelo kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon, cykla eller hantera verktyg och maskiner. Du ska inte köra något fordon, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du känner dig trött eller svag, eller har symtom som kan påverka din förmåga att utöva dessa aktiviteter, förrän symtomen har försvunnit – se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”.

Rytelo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 35 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt) per dos (avser dosen till en patient som väger 80 kg). Detta motsvarar ungefär 1,8 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du får Rytelo

Du får Rytelo av en läkare eller sjuksköterska med erfarenhet av behandling av blodsjukdomar.

Så här får du Rytelo

- Du får läkemedlet som infusion i en ven (dropp).
- Rytelo ges i regel under 2 timmar.
- Du får detta läkemedel var fjärde vecka.

Hur mycket Rytelo du får

Rekommenderad dos är 7,1 mg Rytelo per kilo kroppsvikt. Läkaren bestämmer om dosen är rätt för dig. Beroende på hur du reagerar på läkemedlet kan läkaren:

- stoppa infusionen och återuppta den i långsammare takt
- skjuta upp infusionen till en annan dag
- minska dosen
- avbryta behandlingen med Rytelo helt.

Läkaren avgör hur länge du ska behandlas med Rytelo.

Läkemedel som ges före Rytelo-behandlingen

Minst 30 minuter före varje dos Rytelo kommer läkaren eller sjuksköterskan att ge dig läkemedel för att mildra de biverkningar som kan orsakas av infusionen (infusionsrelaterade reaktioner), se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet” och avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” för mer information.

Om du missar en dos

Om du missar en dos eller skjuter upp ett besök, är det mycket viktigt att du så snart som möjligt bokar en ny tid. Doserings schemat kommer då att fortsätta enligt ordinationen – var fjärde vecka.

Om du har fått för stor mängd av Rytelo

Eftersom utbildad hälso- och sjukvårdspersonal ger dig infusionen på sjukhus/klinik är det osannolikt att du skulle få för hög dos. Om det ändå skulle ske, kommer läkaren eller sjuksköterskan att kontrollera om du får några biverkningar.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du får några av följande tecken på allvarliga biverkningar. **Du kan behöva akut medicinsk behandling.**

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
 - som kan ge följande symtom: lättare att få blåmärken, blöder mer än vanligt, blåmärke eller blodutgjutning (hematom), blängre blödningstid efter skador, näsblod, blod i tarmen, urinen eller avföringen eller svart avföring.
- Lågt antal neutrofiler (neutropeni)
 - som kan ge följande symtom: feber, hosta, halsont, frossa, sjukdomskänsla eller andra tecken på infektion.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Infusionsrelaterade reaktioner (händelser som inträffar under eller efter infusionen)
 - som eventuellt kan bli allvarliga och som kan innefatta en eller flera av följande: lågt eller mycket högt blodtryck, plötslig andfåddhet, orkeslöshet, sjukdomskänsla, huvudvärk, illamående, kräkningar, diarré, ovanligt kraftiga svettningar, kliande eller rodnad hud, svullnad, feber, smärtor i vissa delar av kroppen (t.ex. bröstet, magen, lederna, ryggen eller skelettet).
- infektion i blodet (sepsis eller blodförgiftning).

Övriga biverkningar

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du får någon av följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- minskat antal vita blodkroppar (leukopeni) – kan ses i blodprover
- svaghet eller allmän känsla av brist på energi eller muskelstyrka (asteni)
- utmattning (fatigue)
- huvudvärk
- urinvägsinfektion
- förhöjda leverenzymmer – kan ses i blodprover.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- ledsmärtor
- kliande hud eller klåda
- svimning
- oregelbundna eller onormalt snabba hjärtslag (förmaksflimmer eller förmaksfladder).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ryleto ska förvaras

Ryleto förvaras av sjukvårdspersonal på sjukhuset/kliniken. Förvaringsanvisningar:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP.
- Öppnad injektionsflaska: Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imetelstat. Varje injektionsflaska innehåller imetelstatnatrium motsvarande 47 mg eller 188 mg imetelstat. Efter beredning innehåller varje milliliter lösning 31,4 mg/ml imetelstat.
- Övriga innehållsämnen är natriumkarbonat och/eller saltsyra (för pH-justering) – se avsnitt 2, ”Rytelo innehåller natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rytelo är ett vitt till benvitt eller svagt gult pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat). Rytelo tillhandahålls i injektionsflaska för engångsbruk innehållande 47 mg eller 188 mg imetelstat.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Geron Netherlands B.V.

La Guardiaweg 58

1043 DJ Amsterdam

Nederländerna

Tillverkare

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543JA Nijmegen

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP.

Anvisningar för beredning, administrering och hantering

Antalet injektionsflaskor som behövs för en dos beror på patientens vikt.

Rytelo tillhandahålls som ett vitt till benvitt eller svagt gult frystorkat pulver endast avsett för intravenös infusion. Pulvret måste rekonstitueras och spädas för administrering.

Premedicinering och övervakning avseende infusionsrelaterade reaktioner

Premedicinering ska ges före alla doser Rytelo för att förhindra eller minska risken för infusionsrelaterade reaktioner. Patienterna ska premedicineras med difenhydramin (25-50 mg) och hydrokortison (100-200 mg), eller motsvarande, minst 30 minuter före administreringen av Rytelo.

Patienterna ska övervakas avseende biverkningar under minst en timme efter avslutad infusion. Se avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén för symtomhantering.

Rekonstituering

- Beräkna dosen av Rytelo (totalt antal mg) baserat på patientens vikt (kg):
Kroppsvikt (X kg) × **Dos** (7,1 mg/kg, såvida inte dosminskning till 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg är motiverad).
- Bestäm hur många Rytelo-injektionsflaskor som behövs. Det kan behövas fler än en flaska för att uppnå full dos. En injektionsflaska med Rytelo innehåller antingen 47 mg eller 188 mg.
- Ta ut Rytelo-flaskorna ur kylan. Låt dem stå i 10-15 minuter (ej över 30 minuter) för att anta rumstemperatur, 20 °C-25 °, före rekonstituering.
- Rekonstituera samtliga Rytelo-flaskor efter den styrka och enligt de anvisningar som ges nedan:
 - *Rytelo injektionsflaskor innehållande 47 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning*
Injicera 1,8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning direkt på det frystorkade pulvret för att uppnå en injicerbar volym på 1,5 ml. Den rekonstituerade lösningens slutliga koncentration är 31,4 mg/ml per injektionsflaska.
 - *Rytelo injektionsflaskor innehållande 188 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska lösning*
Injicera 6,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning direkt på det frystorkade pulvret för att uppnå en injicerbar volym på 6,0 ml. Den rekonstituerade lösningens slutliga koncentration är 31,4 mg/ml per injektionsflaska.

Injektionsflaskorna innehåller ett överskott av lösningen för att kompensera för vätskeförlusten vid beredningen och när lösningen dras upp i sprutan, vilket leder till den slutliga koncentrationen på 31,4 mg/ml som anges ovan.

- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att undvika skumbildning tills pulvret är helt upplöst (ej längre än 15 minuter). Flaskan får inte skakas.
- Kontrollera visuellt före spädning att den rekonstituerade lösningen inte innehåller partiklar eller är missfärgad. Den rekonstituerade lösningen i samtliga injektionsflaskor ska vara klar eller något simmig, samt fri från synliga föroreningar och partiklar. Använd inte flaskan om lösningen är missfärgad eller innehåller partiklar.
- Den rekonstituerade lösningen ska sedan omedelbart användas för beredning av utspädd Rytelo-lösning i infusionspåsen (se avsnitt 6.3).

Spädning

- Beräkna mängden rekonstituerad lösning som behövs till patienten baserat på dennes kroppsvikt.

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{Dos (7,1 mg/kg, såvida inte dosminskning till 5,6 mg/kg eller 4,4 mg/kg är motiverad)}}{31,4 \text{ mg/ml (koncentrationen hos rekonstituerad lösning)}}$$

- Tillsätt erforderlig volym av rekonstituerad lösning till en infusionspåse som innehåller 500 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Kassera eventuellt överskott av lösning som finns kvar i injektionsflaskorna och som inte behövs för att uppnå avsedd dos.
- Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ner minst 5 gånger så att den rekonstituerade lösningen blandas ordentlig. Skaka inte infusionspåsen före administreringen.

Förvaring av utspädd lösning

- Använd lösningen inom 48 timmar om den förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C (avser total tid från rekonstituering till avslutad infusion).
- Använd lösningen inom 18 timmar om den förvaras i rumstemperatur vid 20 °C-25 °C (avser total tid från rekonstituering till avslutad infusion).
- Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 48 timmar vid 2 °C-8 °C och i 18 timmar vid 20 °C-25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och -förhållanden före användning, vilka i normala fall inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Administreringssätt

- Administrera den utspädda lösningen som intravenös infusion under 2 timmar (dvs. 250 ml/tim). Dosen får inte ges som en intravenös push- (stöt-) eller bolusdos.
- Information om minskad infusionshastighet som kan bli nödvändig på grund av infusionsrelaterade reaktioner, finns nedan och i tabell 3, avsnitt 4.2 i produktresumén.

Justering av administreringshastigheten vid infusionsrelaterade reaktioner

Biverkning	Svårighets-grad ^a	Biverknings-tillfälle	Behandlingsjustering
Infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén)	Grad 2 eller 3	Första och andra	• Avbryt infusionen tills biverkningarna gått tillbaka helt eller intensiteten minskat till grad 1^a • Återuppta infusionen med 50 % av den hastighet som användes före biverkningarna (dvs. 125 ml/tim)

^a Grad 1: lindrig, grad 2: måttlig, grad 3: allvarlig

Destruktion

- Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.