

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rytelo 47 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Rytelo 188 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rytelo 47 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält Imetelstat-Natrium, das 47 mg Imetelstat entspricht.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 31,4 mg Imetelstat.

Rytelo 188 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält Imetelstat-Natrium, das 188 mg Imetelstat entspricht.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 31,4 mg Imetelstat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis cremefarbenes oder gelbliches lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rytelo wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder mittlerem Risiko ohne isolierte zytogenetische Deletion 5q-Anomalie (non-del 5q), die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend ansprechen oder für eine solche nicht in Frage kommen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verabreichung und Überwachung von Rytelo sollte unter der Aufsicht von Ärzten und medizinischem Fachpersonal, die Erfahrung mit hämatologischen Erkrankungen und deren Behandlung haben, durchgeführt werden.

Vor der Verabreichung jeder Dosis werden ein vollständiges Blutbild und Leberfunktionstests empfohlen. Darüber hinaus werden nach den ersten beiden Dosen wöchentliche Blutbilder empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor der Verabreichung der ersten Dosis von Rytelo ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Rytelo beträgt 7,1 mg/kg Körpergewicht, einmal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Rytelo sollte abgesetzt werden, wenn bei den Patienten nach 24 Behandlungswochen (6 Dosen) keine Verringerung der Belastung durch Transfusionen mit Erythrozyten (EK) zu verzeichnen ist oder wenn zu irgendeinem Zeitpunkt eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Prämedikation für mögliche infusionsbedingte Reaktionen

Die Patienten sollten mindestens 30 Minuten vor der Verabreichung von Rytelo mit Diphenhydramin (25 bis 50 mg) und Hydrocortison (100 bis 200 mg) oder einem äquivalenten Arzneimittel vorbehandelt werden. Vor jeder Verabreichung von Rytelo sollte zur Verhinderung bzw. Verringerung möglicher infusionsbedingter Reaktionen eine Prämedikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen

Die empfohlenen Dosisverringerungen für alle Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Behandlung von Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 kann einen Dosisaufschub, eine Dosisverringerung oder einen Behandlungsabbruch erfordern und ist in Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt. Die Behandlung mit Rytelo sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient die niedrigste Dosis von 4,4 mg/kg nicht verträgt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisverringerung bei allen Nebenwirkungen der Grade 3 und 4

Dosisverringerung	Derzeitige Dosis	Verringerte Dosis
Erste Dosisverringerung	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Zweite Dosisverringerung	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

Hämatologische Nebenwirkungen der Grade 3 und 4

Die Verabreichung von Rytelo sollte aufgeschoben werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl weniger als $1,0 \times 10^9 /l$ oder die Thrombozyten weniger als $50 \times 10^9 /l$ beträgt. Die Dosis wie in Tabelle 2 beschrieben anpassen.

Tabelle 2: Dosisanpassungen bei hämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3 und 4

Nebenwirkung	Schweregrad^a ^b	Auftreten	Behandlungsanpassung
Thrombozytopenie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 3	Erstmalig	<ul style="list-style-type: none"> • Aufschub der Behandlung, bis die Thrombozyten einen Wert von $\geq 50 \times 10^9 /l$ erreicht haben • Wiederaufnahme mit derselben Dosis
		Zum 2. und 3. Mal	<ul style="list-style-type: none"> • Aufschub der Behandlung, bis die Thrombozyten einen Wert von $\geq 50 \times 10^9 /l$ erreicht haben • Wiederaufnahme bei der nächstniedrigeren Dosisstufe
	Grad 4	Erstmalig und zum 2. Mal	<ul style="list-style-type: none"> • Aufschub der Behandlung, bis die Thrombozyten einen Wert von $\geq 50 \times 10^9 /l$ erreicht haben • Wiederaufnahme bei der nächstniedrigeren Dosisstufe
Neutropenie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 3	Erstmalig	<ul style="list-style-type: none"> • Aufschub der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ ist • Wiederaufnahme mit derselben Dosis
		Zum 2. und 3. Mal	<ul style="list-style-type: none"> • Aufschub der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ erreicht hat • Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosisstufe
	Grad 4	Erstmalig und zum 2. Mal	<ul style="list-style-type: none"> • Aufschub der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ erreicht hat • Wiederaufnahme mit der der nächstniedrigeren Dosisstufe

^a Der Schweregrad gemäß den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen, CTCAE), Version 4.03.

^b Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen sind in Tabelle 3 beschrieben.

Tabelle 3: Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a , b	Auftreten	Behandlungsanpassung
Infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 2 oder 3	Erstmalig und zum 2. Mal	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Infusion bis zum Abklingen oder bis die Intensität der Nebenwirkungen auf Grad 1^b abgenommen hat • Wiederaufnahme der Infusion mit 50 % der vor den Nebenwirkungen verabreichten Infusionsrate (d.h. 125 ml/h)
		Zum 3. Mal	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Grad 2 wird die Infusion abgebrochen. Kann bei der nächsten Dosisverabreichung wieder aufgenommen werden • Bei Grad 3 wird die Behandlung abgebrochen
	Grad 4	Erstmalig	<ul style="list-style-type: none"> • Abbruch der Infusion • Ggf. unterstützende Maßnahmen einleiten und die Behandlung absetzen

^a Schweregrad gemäß den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) CTCAE, Version 4.03.

^b Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich

Dosisanpassungen bei anderen Arzneimittelnebenwirkungen, einschließlich erhöhter Leberfunktionswerte sind in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4: Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a , b	Auftreten	Behandlungsanpassung
Andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen einschließlich erhöhter Leberfunktionswerte (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder 4	Erste und zweite	<ul style="list-style-type: none"> • Aufschieben der Behandlung, bis die Nebenwirkungen Grad 1^b oder den Ausgangswert erreicht haben • Wiederaufnahme mit der der nächstniedrigeren Dosisstufe

^a Schweregrad gemäß CTCAE, Version 4.03.

^b Grad 1: leicht; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich

Versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis versäumt wird, sollte dem Patienten so schnell wie möglich Rytelo verabreicht werden und die Dosierung wie vorgeschrieben mit einem Abstand von 4 Wochen zwischen den Dosen fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCL] 30 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen bei Patienten mit schwerer

Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 bis < 30 ml/min) oder Nierenerkrankungen im Endstadium keine für eine Dosisempfehlung ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig abnormen Leberfunktionswerten (Gesamtbilirubin \leq oberer Normwert [ULN] und Aspartat-Aminotransferase [AST] > ULN oder Gesamtbilirubin > 1× bis 1,5× ULN (Grad 1) und beliebige AST) oder (Gesamtbilirubin > 1,5× bis 3× ULN (Grad 2) und beliebige AST) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen bei Patienten mit schwer abnormalen Leberfunktionswerten (Gesamtbilirubin > 3× ULN (Grad 3) und jegliche AST) keine für eine Dosisempfehlung ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rytelo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keine relevante Anwendung von Rytelo bei pädiatrischen Patienten im Alter von weniger als 28 Tagen.

Art der Anwendung

Rytelo ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Rytelo ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Rytelo muss vor der Verabreichung als intravenöse Infusion unter aseptischen Bedingungen und unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft rekonstituiert und verdünnt werden.

Die intravenöse Infusion wird über 2 Stunden (d.h. 250 ml/h) verabreicht. Verringerte Infusionsraten, die aufgrund von infusionsbedingten Reaktionen erforderlich sein können, siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2. Nicht als intravenösen Push oder Bolus verabreichen.

Anweisungen zu Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung befinden sich in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombozytopenie

Während der Behandlung mit Rytelo wurde Thrombozytopenie berichtet, einschließlich neuer oder sich verschlimmernder Thrombozytopenie der Grade 3 oder 4 (siehe Abschnitt 4.8). Das vollständige Blutbild sollte vor jeder Verabreichung von Rytelo, wöchentlich nach Verabreichung der ersten beiden Dosen und in jedem Fall einer Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 bzw. je nach klinischer Indikation kontrolliert werden. Patienten mit Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 sollten vorsorglich auf Blutungen überwacht werden. Der Bedarf an Thrombozytentransfusionen sollte je nach klinischem Erfordernis beurteilt werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie alle Anzeichen oder Symptome von Blutergüssen oder Blutungen sofort melden. Die nächste Dosis sollte aufgeschoben und mit der gleichen oder einer verringerten Dosis, s. Empfehlung, wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie

Während der Behandlung mit Rytelo wurde Neutropenie berichtet, einschließlich neuer oder sich verschlimmernder Neutropenie der Grade 3 oder 4 (siehe Abschnitt 4.8), febrile Neutropenie kann auch auftreten. Ein vollständiges Blutbild sollte vor jeder Verabreichung von Rytelo, wöchentlich nach den ersten beiden Verabreichungen und in jedem Fall einer Neutropenie der Grade 3 oder 4 kontrolliert werden. Patienten mit Neutropenie des Grades 3 oder 4 sollten vorsorglich auf Infektionen, einschließlich Sepsis, überwacht werden. Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren und infektionshemmende Arzneimittel sollten je nach klinischer Indikation verabreicht werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie alle Anzeichen oder Symptome einer Neutropenie, wie Fieber oder Infektionen, sofort melden. Die nächste Dosis sollte aufgeschoben und mit der gleichen oder einer verringerten Dosis wie empfohlen wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden während der Behandlung mit Rytelo berichtet und waren im Allgemeinen leicht oder mittelschwer (siehe Abschnitt 4.8). Die häufigsten Symptome waren Kopfschmerzen und Rückenschmerzen. Andere beachtenswerte Nebenwirkungen waren Hypotonie Grad 3, Hypertonie, hypertensive Krise und Brustschmerz (nicht kardialen Ursprungs). Bei den Patienten trat in der Regel während oder kurz nach dem Ende der Infusion eine infusionsbedingte Reaktion auf.

Die Patienten sollten mindestens 30 Minuten vor der Verabreichung von Rytelo eine Prämedikation zur Verringerung des Risikos infusionsbedingter Reaktionen erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Symptome infusionsbedingter Reaktionen werden mit unterstützender Pflege behandelt, wobei erwogen werden sollte, die Infusion zu unterbrechen, die Infusionsrate zu verringern oder die Behandlung je nach Schwere und Häufigkeit des Auftretens wie empfohlen abubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Embryofötale Toxizität

Aufgrund von Beobachtungen bei Tieren kann Rytelo bei Verabreichung an schwangere Frauen Embryo und Fötus schädigen. Die Verabreichung von Imetelstat an trächtige Mäuse und Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese führte zu einer embryofötalen Mortalität bei mütterlichen Expositionen (AUC) \geq dem 3,4-fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangere Frauen sollten auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Rytelo und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden müssen (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg Natrium (die Dosis für einen 80 kg schweren Patienten) pro Dosis, entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Weiteres Natrium wird durch eine natriumhaltige Lösung zugeführt, die zur Vorbereitung der Verabreichung verwendet wird (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte im Verhältnis zur gesamten Natriumaufnahme des Patienten aus allen Quellen pro Tag betrachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

In vitro hemmt Imetelstat BCRP, OAT1, OATP1B1 und OATP1B3 bei Konzentrationen vergleichbar denen am Tag der Imetelstat-Verabreichung. Das Risiko für eine Wechselwirkung, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen eines gleichzeitig verabreichten Substrats führt, nimmt mit den rasch abnehmenden Plasmakonzentrationen von Imetelstat ab und ist an den auf die Verabreichung folgenden Tagen wahrscheinlich nicht mehr relevant.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Vor Beginn der Behandlung mit Rytelo sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Rytelo und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Imetelstat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Imetelstat den Embryonal- oder Fötalverlust verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Imetelstat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Imetelstat in die Muttermilch übergeht.

Es gibt keine Daten dazu, ob Imetelstat in der Muttermilch vorhanden ist, ob Imetelstat Auswirkungen auf das gestillte Kind hat oder ob und ggf. welche Auswirkungen es auf die Milchproduktion hat. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Wegen des Nebenwirkungspotenzials bei gestillten Kindern sollten Frauen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Rytelo und 1 Woche nach der letzten Dosis nicht stillen dürfen.

Fertilität

Auf der Grundlage tierexperimenteller Befunde kann Imetelstat die weibliche Fruchtbarkeit im gebärfähigen Alter beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Imetelstat auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rytelo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Reaktionsfähigkeit bei der Durchführung dieser Tätigkeiten kann aufgrund der möglichen Auswirkungen von Asthenie und infusionsbedingten Reaktionen wie Unwohlsein, Brustkorbschmerz und hypertensive Krise nach der Verabreichung der Behandlung beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten zur Vorsicht gemahnt werden, bis alle Symptome, die ihre Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigen, abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Rytelo waren Thrombozytopenie (94 %), Leukopenie (93 %), Neutropenie (92 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (48 %), erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (42 %), erhöhte alkalische Phosphatase (ALP) (41 %), Asthenie (26 %) und Kopfschmerzen (16 %).

Die am häufigsten gemeldeten schweren Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) waren Neutropenie (69 %) und Thrombozytopenie (63 %).

Die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Sepsis (1,7 %), Harnwegsinfektion (1,7 %), Vorhofflimmern (1,1 %), Ösophagusvarizenblutung (1,1 %), Synkope (1,1 %) und Thrombozytopenie (1,1 %).

Die Häufigkeit, mit der die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen wurde, betrug 13 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Thrombozytopenie (6,3 %) und Neutropenie (6,3 %).

Die Häufigkeit von Dosisverringerungen oder Dosisaufschüben aufgrund von Nebenwirkungen liegt bei 65 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung oder -unterbrechung führten, waren Neutropenie (51 %) und Thrombozytopenie (45 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf gepoolten Daten aus den klinischen Studien an 175 Patienten mit Niedrigrisiko-MDS, transfusionsabhängiger Anämie, die entweder ein Rezidiv erlitten hatten oder auf eine ESA-Therapie nicht ansprachen oder dafür nicht in Frage kamen und die mit Imetelstat in der empfohlenen Dosis behandelt wurden. Die Patienten wurden im Median 7,8 Monate lang mit Rytelo behandelt.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und nach Häufigkeit innerhalb jeder Systemorganklasse aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind. Die Häufigkeiten wurden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei MDS-Patienten mit Niedrigrisiko-MDS, die in Phase II und III der MDS3001-Studie mit Rytelo behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)	Alle Grade (n = 175)	Grade ≥ 3 (n = 175)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion ^a	Sehr häufig	12 %	2,3 %
	Sepsis ^b	Häufig	4,0 %	4,0 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ^c	Sehr häufig	94 %	63 %
	Neutropenie ^c	Sehr häufig	92 %	69 %
	Leukopenie ^c	Sehr häufig	93 %	56 %
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsbedingte Reaktionen ^d	Häufig	8,6 %	3,4 %
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	16 %	1,7 %
	Synkope ^e	Häufig	4,6 %	1,7 %
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern ^f	Häufig	3,4 %	1,1 %
Gefäßerkrankungen	Hämatom	Häufig	5,7 %	0,6 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Häufig	5,1 %	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Blutung ^g	Häufig	6,3 %	1,7 %
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartat-Aminotransferase erhöht ^c	Sehr häufig	48 %	2,3 %
	Alaninaminotransferase erhöht ^c	Sehr häufig	42 %	4,0 %
	Alkalische Phosphatase erhöht ^c	Sehr häufig	41 %	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig	5,1 %	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig	6,9 %	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie	Häufig	4,6 %	1,1 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie ^h	Sehr häufig	26 %	0,6 %

^a Harnwegsinfektionen umfassen Harnwegsinfektionen, Harnwegsinfektion durch Escherichia und Zystitis.

^b Sepsis umfasst Sepsis, Enterokokken-Sepsis, Escherichia-Sepsis, neutropenische Sepsis und Urosepsis.

^c Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl vermindert), Neutropenie (Neutrophilenzahl erniedrigt), Leukopenie (Leukozytenzahl erniedrigt), AST erhöht, ALP erhöht und ALT erhöht basieren auf Laborwerten.

^d Infusionsbedingte Reaktionen umfassen Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Arthralgie, Asthenie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Brustkorbschmerz, Diarrhö, Unbehagen, Atemnot, Erythem, Flush, Kopfschmerzen, Hyperhidrosis, Hypertonie, hypertensive Krise, Hypotonie, Leiden, Unwohlsein, Übelkeit, Brustschmerz (nicht kardialen Ursprungs), Ödem peripher, Palmarerythem, Pruritus, Fieber, Wirbelsäulenschmerz, Urtikaria und Erbrechen. Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die im Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen stehen.

^e Zur Synkope gehören Verlust des Bewusstseins, Präsynkope und Synkope.

^f Vorhofflimmern umfasst Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

^g Gastrointestinale Blutungen umfassen anale Blutungen, Magenblutung, gastrointestinale Blutung, Hämatochezie, Hämorrhoidenblutung, intestinale Blutung, rektale Blutung und Blutung oesophagealer Varizen.

^h Asthenie umfasst Asthenie und Ermüdung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombozytopenie

Bei 94,3 % der Patienten, die Imetelstat erhielten, trat eine Thrombozytopenie auf. Die Inzidenz von Thrombozytopenie der Grade 3 oder 4 lag bei 62,9 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Ereignissen mit Grad ≥ 3 betrug 5 (Bereich: 1,7 bis 89,7) Wochen. Die mediane Dauer der Thrombozytopenie bei Ereignissen mit Grad ≥ 3 betrug 1,4 (Bereich: 0,1 bis 15,0) Wochen. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) Thrombozytopenie (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades) führte bei 24,6 % bzw. 44,6 % der Patienten zu einer Dosisverringerung oder einem Zyklusaufschub. Bei 6,3 % der Patienten wurde die Behandlung endgültig abgesetzt.

Neutropenie

Bei 92,0 % der Patienten, die Imetelstat erhielten, trat eine Neutropenie auf. Die Inzidenz von Neutropenien der Grade 3 oder 4 lag bei 69,1 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Ereignissen mit Grad ≥ 3 betrug 4,3 (Bereich: 1,0 bis 118,6) Wochen. Die mediane Dauer der Neutropenie bei Ereignissen mit Grad ≥ 3 betrug 2,0 (Bereich: 0,0 bis 16,7) Wochen. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) Neutropenie (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades) führte bei 36,6 % bzw. 50,3 % der Patienten zu einer Dosisverringerung oder Zyklusaufschub. Bei 6,3 % der Patienten wurde die Behandlung endgültig abgesetzt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei 8,6 % der Patienten, die Imetelstat erhielten, traten infusionsbedingte Reaktionen auf. Die Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen der Grade 3 oder 4 lag bei 3,4 %. Die infusionsbedingten Reaktionen waren im Allgemeinen leicht oder mittelschwer. Die häufigsten infusionsbedingten Reaktionen waren Kopfschmerzen (3,4 %) und Rückenschmerzen (2,3 %). Weitere beachtenswerte infusionsbedingte Reaktionen waren Hypotonie (0,6 %), Hypertonie (0,6 %), hypertensive Krise (0,6 %) und Brustschmerz (nicht kardialen Ursprungs) (0,6 %) jeweils mit Grad 3. Infusionsbedingte Reaktionen traten in der Regel während oder kurz nach Ende der Infusion auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei 0,6 % der Patienten führten infusionsbedingte Reaktionen zu einer Dosisverringerung oder einem Zyklusaufschub bzw. bei 5,7 % der Patienten zu einer vorübergehenden Unterbrechung oder Beendigung der Infusion. Bei 0,6 % der Patienten wurde die Behandlung endgültig abgesetzt.

Leber- und Gallenerkrankungen

Bei 48,0 %, 41,7 % bzw. 41,1 % der mit Imetelstat behandelten Patienten trat ein Anstieg von AST, ALT und ALP auf. Die Inzidenz von Ereignissen der Grade 3 oder 4 betrug 2,3 %, 4,0 % bzw. 0 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Ereignissen mit Grad ≥ 3 betrug 30,4 (Bereich: 25,9, 63,1) Wochen bei erhöhter AST und 32,0 (Bereich: 1,0, 84,1) Wochen bei erhöhter ALT. Die mediane Dauer von Ereignissen mit Grad ≥ 3 betrug 1,2 (Bereich: 0,4 bis 2,4) Wochen für erhöhte AST-Werte und 1,5 (Bereich: 0,7 bis 4,0) Wochen für erhöhte ALT-Werte. Ereignisse (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades) führten bei 1,7 % der Patienten zu einer Verzögerung des Zyklus bei erhöhter AST und bei 0,6 % bei erhöhter ALT. Kein Ereignis führte zum Abbruch der Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung oder einer falschen Verabreichung (z. B. intravenöser Push oder Bolus) sollten die Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es sollte eine angemessene symptomatische Behandlung und unterstützende Regelversorgung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, andere antineoplastische Wirkstoffe, ATC-Code: L01XX80

Wirkmechanismus

Imetelstat ist ein Oligonukleotid-Telomerase-Inhibitor, der an die Template-Region der RNA-Untereinheit der humanen Telomerase (hTR) bindet, was die Telomerbindung verhindert.

Die Telomerase-Aktivität und die Expression der RNA der humanen Telomerase-Reverse-Transkriptase (hTERT) sind bei MDS sowie in malignen Stamm- und Vorläuferzellen nachweislich signifikant erhöht. Die Behandlung mit Imetelstat führt zu einer Verkürzung der Telomerlänge, hemmt die Proliferation maligner Stamm- und Vorläuferzellen und induziert den apoptotischen Zelltod, was zu einer Verringerung maligner Klone führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunogenität

Während der Behandlung mit Imetelstat in der empfohlenen Dosis wurden bei 17 % der Teilnehmer Antikörper gegen Arzneimittel (Anti-Drug-Antikörpern - anti-drug antibodies, ADA) nachgewiesen. Es wurden keine Anzeichen von Auswirkungen von Anti-Drug-Antikörpern auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit beobachtet, die Daten sind jedoch noch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Imetelstat wurde in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie IMerge (MDS3001) an 178 erwachsenen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) untersucht, die auf Transfusionen angewiesen waren (d. h. sie benötigten in den 16 Wochen vor der Randomisierung über einen Zeitraum von 8 Wochen ≥ 4 Einheiten Erythrozyten (EBZ)). Die MDS-Diagnose für die Aufnahme basierte auf der WHO-Klassifikation von 2008. Die in Frage kommenden Patienten durften auf Erythropoese stimulierende Pharmaka (ESP) nicht oder nicht mehr ansprechen bzw. nicht für diese in Frage kommen; sie mussten eine absolute Neutrophilenzahl von mindestens $1,5 \times 10^9 /l$ und eine Thrombozytenzahl von mindestens $75 \times 10^9 /l$ aufweisen. Patienten mit einer zytogenetischen Deletion 5q (del5q) oder einer vorausgehenden Behandlung mit Lenalidomid oder hypomethylierenden Substanzen waren nicht zugelassen.

Die Teilnehmer wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten alle 4 Wochen eine intravenöse Infusion mit 7,1 mg Imetelstat/kg (n = 118) oder Placebo (n = 60) über 2 Stunden, bis die Krankheit fortschreitete, inakzeptable Toxizität auftrat oder die Studie abgebrochen wurde. Die Randomisierung wurde anhand der Belastung durch vorherige Erythrozytentransfusionen und anhand der IPSS-Risikogruppe stratifiziert. Die Patienten wurden zur Verringerung von infusionsbedingten Reaktionen vor der Verabreichung mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt. Dosisaufschübe oder Dosisverringerungen bei Toxizitäten der Grade 3 oder 4, die zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Dosis beobachtet wurden, wurden gemäß den angegebenen

Dosisanpassungen bewertet (siehe Abschnitt 4.2). Alle Patienten erhielten eine unterstützende Behandlung, zu der Bluttransfusionen gehörten.

Von den 178 aufgenommenen Patienten waren 62 % männlich und 80 % weiß. Das mediane Alter betrug 72 Jahre (Spanne: 39 bis 87 Jahre), wobei 20 % (36/178) der Patienten < 65 Jahre, 47 % (84/178) ≥ 65 bis < 75 und 33 % (58/178) ≥ 75 Jahre alt waren. Insgesamt 118 Patienten erhielten Imetelstat im Median 7,8 Monate lang (Spanne: 0,03 bis 32,5 Monate) und 59 Patienten erhielten Placebo im Median 6,5 Monate lang (Spanne: 0,03 bis 26,7 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 19,5 Monate (Bereich: 1,4 bis 36,2) in der Imetelstat-Gruppe und 17,5 Monate (Bereich: 0,7 bis 34,3) in der Placebo-Gruppe. Die wichtigsten Merkmale der Grunderkrankung in der Wirksamkeitspopulation sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Krankheitsmerkmale der Patienten mit MDS in der Phase-III-Studie MDS3001 zum Ausgangszeitpunkt

Krankheitsmerkmale	Imetelstat (n = 118)	Placebo (n = 60)
Zeit seit der Erstdiagnose		
Median (Jahre)	3,5	2,8
ECOG-Wert (0, 1, 2), n (%)		
0: Asymptomatisch	42 (35,6)	21 (35)
1: Symptomatisch, vollständig gehfähig	70 (59,3)	39 (65)
2: Symptomatisch, weniger als 50 % des Tages im Bett	6 (5,1)	0
IPSS-Risikoklassifizierung, n (%)		
Niedrig	80 (67,8)	39 (65)
Int-1	38 (32,2)	21 (35)
Vorausgehende Erythrozytentransfusionslast, n (%)		
4 bis 6 Einheiten	62 (52,5)	33 (55)
> 6 Einheiten	56 (47,5)	27 (45)
WHO-Klassifikation (2008), n (%)		
RS ⁺ ^b	73 (61,9)	37 (61,7)
RS ⁻ ^c	44 (37,3)	23 (38,3)
Fehlt	1 (0,8)	0
Ausgangswert Serumerythropoietin (EPO), n (%)		
≤ 500 E/l	87 (73,7)	36 (60)
> 500 E/l	26 (22)	22 (36,7)
Fehlt	5 (4,2)	2 (3,3)
Vorausgehende Behandlung mit ESP, n (%)		
Ja	108 (91,5)	52 (86,7)
Nein	10 (8,5)	8 (13,3)

Abkürzungen: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ESP = Erythropoese stimulierende Pharmaka; IPSS = International Prognostic Scoring System; MDS = Myelodysplastische Syndrome; RS⁺ = Ringsideroblasten positiv; RS⁻ = Ringsideroblasten negativ; WHO = Weltgesundheitsorganisation.

^a Vorausgegangene Erythrozytentransfusionslast ist als die maximale Anzahl transfundierter Erythrozyteneinheiten über einen Zeitraum von 8 Wochen innerhalb der 16 Wochen vor der Randomisierung definiert.

^b RS⁺ umfasst: refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)/refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) und ≥ 15% Ringsideroblasten (RCMD-RS).

^c RS⁻ umfasst: andere.

Die Wirksamkeit wurde anhand des Anteils der Patienten ermittelt, die nach 8 Wochen und 24 Wochen von der Transfusion roter Blutkörperchen unabhängig wurden. Die Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen wird als das Fehlen von Erythrozytentransfusionen während eines beliebigen zusammenhängenden Zeitraums von 8 Wochen (56 Tage) bzw. während eines beliebigen zusammenhängenden Zeitraums von 24 Wochen (168 Tage) dargestellt, unabhängig von Behandlungsabbrüchen oder der Anwendung nachfolgender Krebstherapien (Behandlungsstrategie). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse in der Phase-III-Studie MDS3001

	Imetelstat (n = 118)	Placebo (n = 60)
Anteil der Patienten mit Unabhängigkeit von EK-Transfusionen ≥ 8 Wochen in den ersten 24 Wochen ^a		
Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen ≥ 8 Wochen, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95-%-KI für die Ansprechrate (%) ^b	(22,4; 39,7)	(3,8; 20,5)
% Differenz (95 %-KI) ^c	20,5 (6,8; 31,5)	
p-Wert ^d	0,002	
Anteil der Patienten mit Unabhängigkeit von EK-Transfusionen ≥ 24 Wochen in den ersten 48 Wochen ^a		
Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen ≥ 24 Wochen, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95-%-KI für die Ansprechrate (%) ^b	(17,9; 34,3)	(0,4; 11,5)
% Differenz (95 %-KI) ^c	22,1 (10,3; 31,5)	
p-Wert ^d	< 0,001	

KI = Konfidenzintervall; EK = Erythrozyten; TI = Transfusionsunabhängigkeit.

^a TI unabhängig von Behandlungsabbrüchen oder der Anwendung nachfolgender Krebstherapien (Behandlungsstrategie).

^b Das 95-%-Konfidenzintervall für die Ansprechrate basiert auf dem Exact Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.

^c Das 95 %-Konfidenzintervall für die Differenz basiert auf der Wilson-Score-Methode.

^d Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert anhand der vorherigen EK-Transfusionslast (\leq 6 bzw. $>$ 6 Einheiten Erythrozyten) und IPSS-Risikogruppe (Niedrigrisiko).

Die mediane Dauer der Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen über \geq 8 Wochen betrug 51,6 Wochen. Bei Patienten, die auf Imetelstat ansprachen, betrug der mediane Hämoglobinanstieg (Hb) während der längsten Phase der EK-Transfusionsunabhängigkeit 3,55 g/dl.

Der Behandlungseffekt von Imetelstat auf die Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen \geq 8 Wochen war in allen klinisch relevanten Krankheitsuntergruppen konsistent, auch bei Patienten ohne Ringsideroblasten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rytelo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von myelodysplastischen Syndromen, einschließlich juveniler myelomonozytärer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Imetelstat wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Verabreichungswegen durchgeführt.

Bei Studienteilnehmern mit MDS, die eine intravenöse Infusion von 7,1 mg Imetelstat/kg über 2 Stunden erhielten, betrug der geometrische Mittelwert (Variationskoeffizient [VK] %) der maximalen Konzentration (C_{\max}) im Plasma 89,5 μ g/ml (27,3 %) mit Spitzenkonzentrationen, die am Ende der Infusion beobachtet wurden. Basierend auf der C_{\max} akkumuliert Imetelstat bei MDS-Patienten nicht zwischen den Behandlungszyklen, die alle vier Wochen durchgeführt werden.

Verteilung

Die Bindung von Imetelstat an humane Plasmaproteine lag bei 94 %.

Biotransformation

Imetelstat wird wahrscheinlich durch Nukleasen im Gewebe in kleinere Fragmente zerlegt.

Elimination

Das geometrische Mittel (CV%) der scheinbaren Halbwertszeit von Imetelstat im Plasma beträgt bei Patienten mit MDS nach einer Dosis von 7,1 mg/kg etwa 4,9 Stunden (43,2%).

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC_{0-24h} des Plasmas von Imetelstat steigt über den Dosisbereich von 0,4 bis 11,0 mg/kg mehr als dosisproportional an.

Besondere Patientengruppen

Es liegen keine relevanten Daten zur Bewertung der Pharmakokinetik von Imetelstat bei besonderen Patientengruppen vor.

Von den Studienteilnehmern mit MDS, die Imetelstat im Rahmen der Studie MDS3001 erhielten, wiesen 31 Teilnehmer leicht abnorme Leberfunktionswerte auf (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN, oder Gesamtbilirubin $> 1\times$ bis $1,5\times$ ULN (Grad 1) und jegliche AST), 17 Teilnehmer hatten mäßig abnorme Leberfunktionswerte (Gesamtbilirubin $> 1,5\times$ bis $3\times$ ULN (Grad 2) und jegliche AST) und 2 Teilnehmer hatten stark abnorme Leberfunktionswerte (Gesamtbilirubin $> 3\times$ ULN (Grad 3) und jegliche AST), jeweils gemäß Leberfunktionstests nach NCI-ODWG.

Basierend auf der Kreatinin-Clearance (CrCL) wiesen 42 Teilnehmer eine leichte Nierenfunktionsstörung auf (CrCL 60 bis < 90 ml/min), 39 Teilnehmer hatten eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (CrCL 30 bis < 60 ml/min), und 1 Teilnehmer hatte eine schwere Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 bis < 30 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxikologie

In Studien mit Mäusen (6 Monate) und Affen (9 Monate) wurden dosisabhängige Zunahmen des Leber- und Nierengewichts beobachtet. Die mikroskopische Analyse ergab leichte bis mäßige Leberveränderungen (entzündliche Zellverdichtungen, Vermehrung der Kupffer-Zellen, Pigmentablagerungen, Teleangiectasien) und Nierenveränderungen (Mesangialverdickung, Glomerulonephritis/Glomerulosklerose, interstitielle Ablagerungen, Nierentubulusblutungen, Harnzylinder). Diese Veränderungen waren nach der behandlungsfreien Zeit von 8 bis 14 Wochen vollständig rückgängig oder zeigten eine Verringerung des Schweregrads. Es gab keine signifikanten Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktionsparameter. In diesen Studien wurden der NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level; höchste Dosis, bei der in Tierversuchen kein toxischer Effekt beobachtet wurde) bei Mäusen und die höchste nicht-schwer toxische Dosis (HNSTD) bei Affen als die höchsten verabreichten Dosen ermittelt, die zu einer Exposition führten, die bis zu 2,4- bzw. 28,1-mal höher war als die Exposition beim Menschen bei der empfohlenen klinischen Dosis.

Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Imetelstat durchgeführt.

Genotoxizität

Imetelstat wies in *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien kein genotoxisches Potenzial auf.

Fertilität

Die Bewertung der Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane in Studien zur chronischen Toxizität bei wiederholter Verabreichung deutet auf eine mögliche Beeinträchtigung der weiblichen Fruchtbarkeit hin. Bei Affen, denen einmal wöchentlich 14,1 mg/kg über einen Zeitraum von 9 Monaten verabreicht wurde, wurde eine uterine Endometriumatrophie beobachtet, wobei die mittlere Exposition (basierend auf der AUC) etwa dem 20,0-fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entspricht. Dieser Effekt war nach einer Erholungsphase von 14 Wochen reversibel.

In chronischen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung wurden bei keiner der untersuchten Dosen (bis zu 18,8 mg/kg bei Mäusen und 14,1 mg/kg bei Affen) grobe oder histologische Veränderungen des männlichen Reproduktionsgewebes beobachtet, wobei die mittlere Exposition (basierend auf der AUC) das 2,4-fache (Mäuse) bzw. das 28,1-fache (Affen) der menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis beträgt.

Embryofötale Entwicklung

In Studien zur embryofötalen Entwicklungstoxizität wurde trächtigen Mäusen und Kaninchen während der Organogeneseperiode Imetelstat in Dosen von 4,7, 14,1 und 28,2 mg/kg verabreicht. Imetelstat war nicht teratogen, und es gab keine Hinweise auf fötale Missbildungen bei Mäusen. Bei Kaninchen wurde bei 28,2 mg/kg, einer Dosis, die aufgrund der Abnahme des mittleren Trächtigkeitskörpergewichts als maternaltoxisch angesehen wird, ein Anstieg von verwachsenen Brustbeinen (Sternebrae) festgestellt. Tödliche Auswirkungen auf die Embryonen wurden bei 28,2 mg/kg bei beiden Tierarten beobachtet, und zwar in Form eines erhöhten Postimplantationsverlustes aufgrund einer Zunahme früher Resorptionen, was zu einer Abnahme der lebensfähigen Föten und der Wurfgröße pro Tier führte. Bei Expositionen (basierend auf der AUC) bis zum 1,5-fachen (Mäuse) bzw. 13,0-fachen (Kaninchen) der menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis wurde kein signifikanter Anstieg der Postimplantationsverluste beobachtet. Die Bedeutung dieser Effekte für Menschen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumkarbonat (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Vorbereitete Lösung

Rekonstituierte Lösung

Sofort zur Vorbereitung der verdünnten Lösung für die intravenöse Infusion verwenden.

Verdünnte Lösung

Bei Kühlung bei 2 °C bis 8 °C innerhalb von 48 Stunden aufbrauchen (umfasst die Gesamtzeit vom Zeitpunkt der Rekonstitution bis zum Abschluss der Infusion).

Bei Lagerung bei Raumtemperatur zwischen 20 °C und 25 °C innerhalb von 18 Stunden aufbrauchen (umfasst die Gesamtzeit vom Zeitpunkt der Rekonstitution bis zum Abschluss der Infusion).

Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde über 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. über 18 Stunden bei 20 °C bis 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung erfolgten unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C).
Nicht einfrieren.

Lagerbedingungen nach der Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rytelo 47 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine durchsichtige 8-ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ 1 mit einem Chlorbutylgummistopfen und einer ringförmigen Bördelecke aus Aluminium mit einer dunkelgrünen Kunststoffkappe.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Rytelo 188 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine durchsichtige 10-ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ 1 mit einem Chlorbutylgummistopfen und einer ringförmigen Bördelecke aus Aluminium mit einer dunkelgrünen Kunststoffkappe.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum Einmalgebrauch.

Anweisungen für die Zubereitung, Verabreichung und Handhabung

Rytelo wird als weißes bis cremefarbenes oder gelbliches lyophilisiertes Pulver ausschließlich zur intravenösen Infusion geliefert und muss vor der Verabreichung rekonstituiert und verdünnt werden.

Rekonstitution

- Die Dosierung von Rytelo (insgesamt mg) wird auf der Grundlage des Körpergewichts (kg) des Patienten berechnet:
Körpergewicht (x kg) × **Dosis** (7,1 mg/kg, es sei denn, eine Dosisreduktion auf 5,6 mg/kg oder 4,4 mg/kg ist gerechtfertigt).

- Die Anzahl der benötigten Rytelo-Durchstechflaschen bestimmen. Für eine vollständige Dosis kann mehr als eine Durchstechflasche erforderlich sein. Jedes Durchstechflasche Rytelo enthält 47 mg oder 188 mg.
- Die Rytelo-Durchstechflasche aus dem Kühlschrank nehmen. Die Durchstechflaschen sollten vor der Rekonstitution 10 bis 15 min (nicht länger als 30 min) stehen, damit sie sich auf Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erwärmen.
- Alle Rytelo-Durchstechflaschen werden entsprechend der Stärke und den unten angegebenen Anweisungen rekonstituiert:
 - *Rytelo-Durchstechflasche mit 47 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*
Für ein verfügbares Volumen von 1,5 ml werden 1,8 ml der 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%) für Injektionszwecke direkt auf das gefriergetrocknete Pulver gespritzt. Die Endkonzentration der rekonstituierten Lösung beträgt 31,4 mg/ml pro Durchstechflasche.
 - *Rytelo-Durchstechflasche mit 188 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*
Für ein verfügbares Volumen von 6,0 ml werden 6,3 ml der 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%) für Injektionszwecke direkt auf das gefriergetrocknete Pulver gespritzt. Die Endkonzentration der rekonstituierten Lösung beträgt 31,4 mg/ml pro Durchstechflasche.

Alle Durchstechflaschen enthalten eine Überbefüllung als Ausgleich für den Flüssigkeitsverlust während der Zubereitung und Entnahme der rekonstituierten Lösung, was zu der oben angegebenen Endkonzentration von 31,4 mg/ml führt.

- Durch vorsichtiges Umrühren jeder Durchstechflasche wird die Schaumbildung vermieden, bis das Pulver vollständig rekonstituiert ist (nicht länger als 15 min). Nicht schütteln.
- Die rekonstituierte Lösung muss vor der Verdünnung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden. Die rekonstituierte Lösung in allen Durchstechflaschen sollte eine klare bis leicht trübe Lösung sein, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Verunreinigungen, Partikeln und/oder Schwebeteilchen ist. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder Partikel vorhanden sind.
- Die rekonstituierte Lösung sofort zur Zubereitung der verdünnten Rytelo-Lösung im Infusionsbeutel (siehe Abschnitt 6.3) verwenden.

Verdünnung

- Das für den Patienten erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung anhand des Körpergewichts des Patienten berechnen.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Körpergewicht (x kg)} \times \text{Dosis (7,1 mg/kg, es sei denn, eine Dosisreduktion auf 5,6 mg/kg oder 4,4 mg/kg ist gerechtfertigt)}}{31,4 \text{ mg/ml (Konzentration der rekonstituierten Lösung)}}$$

- Einem 500-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%-Natriumchloridlösung (9 mg/ml) das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung in den Infusionsbeutel zugeben. Alle überschüssige Flüssigkeit, die sich in der/den Durchstechflasche(n) befindet und nicht zur Erreichung der erforderlichen Dosis benötigt wird, verwerfen.
- Der Infusionsbeutel muss mindestens 5 Mal vorsichtig umgedreht werden, damit sichergestellt wird, dass die rekonstituierte Lösung gut gemischt ist. Der Infusionsbeutel darf vor der Verabreichung nicht geschüttelt werden.

Lagerung der verdünnten Lösung

- Bei Kühlung bei 2 °C bis 8 °C innerhalb von 48 Stunden aufbrauchen (umfasst die Gesamtzeit vom Zeitpunkt der Rekonstitution bis zum Abschluss der Infusion), siehe Abschnitt 6.3.
- Bei Lagerung bei Raumtemperatur zwischen 20 °C und 25 °C innerhalb von 18 Stunden aufbrauchen (umfasst die Gesamtzeit vom Zeitpunkt der Rekonstitution bis zum Abschluss der Infusion), siehe Abschnitt 6.3.

Entsorgung

- Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. März 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neu eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rytelo 47 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Imetelstat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Imetelstat-Natrium, entsprechend 47 mg Imetelstat. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 31,4 mg Imetelstat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumkarbonat und/oder Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Nur zum Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1894/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Rytelo 47 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Imetelstat
Intravenöse Anwendung

2. ART DER ANWENDUNG

Infusion nach Rekonstitution und Verdünnung

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

47 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rytelo 188 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Imetelstat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Imetelstat-Natrium, entsprechend 188 mg Imetelstat. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 31,4 mg Imetelstat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumkarbonat und/oder Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Nur zum Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1894/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Rytelo 188 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Imetelstat
Intravenöse Anwendung

2. ART DER ANWENDUNG

Infusion nach Rekonstitution und Verdünnung

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

188 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Rytelo 47 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Rytelo 188 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Imetelstat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rytelo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rytelo beachten?
3. Wie ist Rytelo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rytelo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rytelo und wofür wird es angewendet?

Rytelo ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Imetelstat enthält. Imetelstat ist eine Art Arzneimittel, das als „Telomerase-Hemmer“ bezeichnet wird.

Rytelo wird bei Erwachsenen mit Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), einer Krebsart, eingesetzt. Es wird zur Behandlung von Anämie bei Patienten eingesetzt, die Transfusionen roter Blutkörperchen benötigen und auf eine Therapie auf der Basis von Erythropoetin (einem Hormon, das die Produktion roter Blutkörperchen anregt) nicht gut ansprechen oder diese nicht erhalten können.

Bei MDS bildet das Knochenmark nicht genügend gesunde Blutzellen, und es gibt abnorme Zellen im Blut und/oder Knochenmark, die sich nicht richtig entwickeln. Dies kann zu Blutarmut führen und dazu, dass Sie sich müde oder abgeschlagen fühlen.

Die Wirkung von Rytelo beruht auf der Blockierung eines Enzyms (Proteins) namens „Telomerase“, das das Wachstum und die Teilung von Krebszellen fördert. Dadurch wird das Wachstum abnormaler Krebszellen im Knochenmark angehalten und Ihr Knochenmark kann normale Blutzellen bilden, wodurch Sie sich möglicherweise weniger müde fühlen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rytelo beachten?

Rytelo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Imetelstat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, **bevor Rytelo bei Ihnen angewendet wird**, wenn

- Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind - siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“ und „Fortpflanzungsfähigkeit“ in Abschnitt 2.
- bei Ihnen in letzter Zeit Reaktionen wie leichtere Blutergüsse, stärkere Blutungen als erwartet, Nasenbluten, Blut im Urin oder Stuhl oder andere Anzeichen von Blutungen aufgetreten sind.
- Sie Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein oder andere Anzeichen einer Infektion haben.

Blutungen, Blutergüsse oder Infektionen können sich verschlimmern, wenn bestimmte Arten Ihrer Blutkörperchen abnehmen, nachdem Sie Rytelo erhalten haben - siehe „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4.

Zur Kontrolle Ihrer Blutkörperchen und zur Überwachung auf bestimmte Nebenwirkungen führen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal das Folgende durch:

- Blutuntersuchungen vor jeder Verabreichung,
- nach den ersten beiden Verabreichungen jede Woche zusätzliche Blutuntersuchungen und
- Verabreichung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Infektionen oder zur Bildung von mehr Blutkörperchen, wenn Ihr Blutbild zu niedrige Werte anzeigt.

Nebenwirkungen, die „**infusionsbedingte Reaktionen**“ genannt werden, können während oder kurz nach der Verabreichung von Rytelo auftreten. Diese Reaktionen können leicht bis schwer sein. Damit es nicht zu diesen Reaktionen kommt, werden Ihnen mindestens 30 Minuten vor der Verabreichung von Rytelo Arzneimittel verabreicht, und Sie werden danach mindestens eine Stunde lang sorgfältig überwacht.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Anzeichen einer infusionsbedingten Reaktion bemerken, wie z. B.: niedriger oder sehr hoher Blutdruck, plötzliche Kurzatmigkeit, Energielosigkeit, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, ungewöhnlich starkes Schwitzen, juckende oder gerötete Haut, Schwellungen, Fieber oder Schmerzen in bestimmten Körperteilen (wie Brust, Magen, Gelenke, Rücken oder Knochen) - siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Kinder und Jugendliche

Rytelo sollte nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden. Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in dieser Altersgruppe sicher ist.

Anwendung von Rytelo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, bevor Sie mit Rytelo beginnen.

- **Schwangerschaft**

Die Einnahme von Imetelstat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, **wird nicht empfohlen**.

Frauen, die schwanger werden könnten, wird empfohlen, während der Behandlung mit Rytelo und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über die beste Verhütung einer Schwangerschaft. **Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie während der Behandlung mit Rytelo schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sind. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal überprüft mit einem Test, ob Sie schwanger sind, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

- **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Imetelstat in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Rytelo und bis 1 Woche nach der letzten Dosis **darf nicht gestillt werden**.

Fortpflanzungsfähigkeit

Rytelo kann die Fortpflanzungsfähigkeit bei Frauen verringern. Das bedeutet, dass es für Sie als Frau schwierig sein kann, während oder nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger zu werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rytelo kann Ihre Verkehrstüchtigkeit, Ihre Fähigkeit zum Radfahren oder zur Bedienung von Werkzeugen oder Maschinen geringfügig beeinträchtigen. Sie dürfen nicht Auto oder Rad fahren und auch keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich müde oder schwach fühlen oder bei Ihnen Symptome vorliegen, die Ihre Fähigkeit, diese Dinge zu tun, beeinträchtigen könnten, bis die Symptome abgeklungen sind - siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Rytelo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Dosis (die Dosis für einen Patienten, der 80 kg wiegt). Dies entspricht etwa 1,8 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Rytelo anzuwenden?

Rytelo wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von Blutkrankheiten verabreicht.

Wie wird Rytelo angewendet?

- Das Arzneimittel wird als Infusion (Tropf) in Ihre Vene gegeben.
- Rytelo wird normalerweise über 2 Stunden verabreicht.
- Dieses Arzneimittel wird alle 4 Wochen verabreicht.

Wie viel Rytelo erhalten Sie?

Die empfohlene Dosis beträgt 7,1 mg Rytelo für jedes Kilogramm Ihres Körpergewichts. Ihr Arzt entscheidet, welche Dosis für Sie richtig ist. Je nachdem, wie Sie auf das Arzneimittel reagieren, kann Ihr Arzt:

- die Infusion unterbrechen und langsamer wieder aufnehmen
- die Verabreichung der Infusion verschieben und an einem anderen Tag ansetzen

- Ihre Dosis verringern
- oder die Behandlung mit Rytelo beenden.

Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie mit Rytelo behandelt werden.

Vor der Behandlung mit Rytelo verabreichte Arzneimittel

Mindestens 30 Minuten vor jeder Verabreichung von Rytelo gibt Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen Arzneimittel zur Linderung der durch die Infusion bedingten Nebenwirkungen (infusionsbedingte Reaktionen) - weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben

Wenn Sie einen Termin für eine Verabreichung von Rytelo versäumen oder verschieben, müssen Sie so bald wie möglich einen neuen Termin vereinbaren. Das Dosierungsschema ist dann weiterhin wie vorgeschrieben - alle 4 Wochen.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge Rytelo angewendet wurde, als es sollte

Da Ihnen die Infusion von geschultem medizinischem Fachpersonal in einer Gesundheitseinrichtung verabreicht wird, ist eine Überdosierung unwahrscheinlich. Sollte dies der Fall sein, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie auf Nebenwirkungen untersuchen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen für diese schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken. **Möglicherweise benötigen Sie dringend medizinische Behandlung.**

Sehr häufig: (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Niedrige Thrombozytenkonzentration im Blut (Thrombozytopenie)
 - dazu können folgende Symptome gehören: stärkere oder häufigere Blutergüsse oder stärkere Blutungen als erwartet, ein Bluterguss oder eine Blutansammlung (Hämatom), anhaltende Blutungen aus Schnittwunden, Nasenbluten, Blut im Darm, Urin oder Stuhl oder schwarzer Stuhl.
- Geringe Anzahl von Neutrophilen im Blut (Neutropenie),
 - dazu können folgende Symptome gehören: Fieber, Husten, Halsschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein oder andere Anzeichen einer Infektion.

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Infusionsbedingte Reaktionen (wobei einige Ereignisse während oder nach der Infusion auftreten),
 - die schwerwiegend oder nicht schwerwiegend sein können und einen oder mehrere der folgenden umfassen können: niedriger oder sehr hoher Blutdruck, plötzliche Kurzatmigkeit, Energielosigkeit, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, ungewöhnlich starkes Schwitzen, juckende oder gerötete Haut, Schwellungen, Fieber oder Schmerzen in bestimmten Körperteilen (z. B. Schmerzen in Brust, Bauch, Gelenken, Rücken oder Knochen).
- Eine Infektion in der Blutbahn (Sepsis)

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen auftreten.

Sehr häufig: (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie) - in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Schwäche oder ein allgemeines Gefühl von Energie- oder Kraftlosigkeit (Asthenie)
- Müdigkeit (Erschöpfung)
- Kopfschmerzen
- Harnwegsinfekt
- erhöhte Leberenzymwerte - durch Blutuntersuchungen nachgewiesen.

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Gelenkschmerzen
- juckende Haut oder Juckreiz
- Ohnmacht
- unregelmäßiger oder abnorm schneller Herzschlag (Vorhofflimmern oder Vorhofflattern).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rytelo aufzubewahren?

Rytelo wird von den medizinischen Fachkräften im Krankenhaus oder in der Tagesklinik aufbewahrt. Die Lagerung im Einzelnen:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Ungeöffnete Durchstechflasche: Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rytelo enthält

- Der Wirkstoff ist Imetelstat. Jede Durchstechflasche enthält Imetelstat-Natrium, entsprechend 47 mg oder 188 mg Imetelstat. Nach der Rekonstitution enthält jeder Milliliter der Lösung 31,4 mg/ml Imetelstat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumkarbonat und/oder Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) - siehe Abschnitt 2, „Rytelo enthält Natrium“.

Wie Rytelo aussieht und Inhalt der Packung

Rytelo ist ein weißes bis cremefarbenes oder gelbliches Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats). Rytelo wird als Durchstechflasche mit einer Einzeldosis, die 47 mg oder 188 mg Imetelstat enthält, geliefert.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Geron Netherlands B.V.

La Guardiaweg 58

1043 DJ Amsterdam

Niederlande

Hersteller

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543JA Nijmegen

Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Anweisungen für die Zubereitung, Verabreichung und Handhabung

Die Anzahl der für eine Einzeldosis verwendeten Durchstechflaschen hängt vom Gewicht des Patienten ab.

Rytelo wird als weißes bis cremefarbenes oder gelbliches lyophilisiertes Pulver ausschließlich zur intravenösen Infusion geliefert und muss vor der Verabreichung rekonstituiert und verdünnt werden.

Prämedikation für und Überwachung auf mögliche infusionsbedingte Reaktionen

Vor jeder Verabreichung von Rytelo sollte zur Verhinderung bzw. Verringerung möglicher infusionsbedingter Reaktionen eine Prämedikation verabreicht werden. Die Patienten sollten mindestens 30 Minuten vor der Verabreichung von Rytelo mit Diphenhydramin (25 bis 50 mg) und Hydrocortison (100 bis 200 mg) oder einem äquivalenten Arzneimittel vorbehandelt werden.

Die Patienten sollten mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf Nebenwirkungen überwacht werden. Zur Behandlung von Symptomen s. Abschnitte 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Rekonstitution

- Die Dosierung von Rytelo (insgesamt mg) wird auf der Grundlage des Körpergewichts (kg) des Patienten berechnet:
Körpergewicht (x kg) × **Dosis** (7,1 mg/kg, es sei denn, eine Dosisreduktion auf 5,6 mg/kg oder 4,4 mg/kg ist gerechtfertigt).

- Die Anzahl der benötigten Rytelo-Durchstechflaschen bestimmen. Für eine vollständige Dosis kann mehr als eine Durchstechflasche erforderlich sein. Jede Durchstechflasche Rytelo enthält 47 mg oder 188 mg.
- Die Rytelo-Durchstechflasche aus dem Kühlschrank nehmen. Die Durchstechflaschen sollten vor der Rekonstitution 10 bis 15 min (nicht länger als 30 min) stehen, damit sie sich auf Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erwärmen.
- Alle Rytelo-Durchstechflaschen werden entsprechend der Stärke und den unten angegebenen Anweisungen rekonstituiert:
 - *Rytelo-Durchstechflasche mit 47 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*
Für ein verfügbares Volumen von 1,5 ml werden 1,8 ml der 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%) für Injektionszwecke direkt auf das gefriergetrocknete Pulver gespritzt. Die Endkonzentration der rekonstituierten Lösung beträgt 31,4 mg/ml pro Durchstechflasche.
 - *Rytelo-Durchstechflasche mit 188 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*
Für ein verfügbares Volumen von 6,0 ml werden 6,3 ml der 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%) für Injektionszwecke direkt auf das gefriergetrocknete Pulver gespritzt. Die Endkonzentration der rekonstituierten Lösung beträgt 31,4 mg/ml pro Durchstechflasche.

Alle Durchstechflaschen enthalten eine Überbefüllung als Ausgleich für den Flüssigkeitsverlust während der Zubereitung und Entnahme der rekonstituierten Lösung, was zu der oben angegebenen Endkonzentration von 31,4 mg/ml führt.

- Durch vorsichtiges Umrühren jeder Durchstechflasche wird die Schaumbildung vermieden, bis das Pulver vollständig rekonstituiert ist (nicht länger als 15 min). Nicht schütteln.
- Die rekonstituierte Lösung muss vor der Verdünnung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden. Die rekonstituierte Lösung in allen Durchstechflaschen sollte eine klare bis leicht trübe Lösung sein, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Verunreinigungen, Partikeln und/oder Schwebeteilchen ist. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder Partikel vorhanden sind.
- Die rekonstituierte Lösung sofort zur Zubereitung der verdünnten Rytelo-Lösung im Infusionsbeutel verwenden.

Verdünnung

- Das für den Patienten erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung anhand des Körpergewichts des Patienten berechnen.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Körpergewicht (x kg)} \times \text{Dosis (7,1 mg/kg, es sei denn, eine Dosisreduktion auf 5,6 mg/kg oder 4,4 mg/kg ist gerechtfertigt)}}{31,4 \text{ mg/ml (Konzentration der rekonstituierten Lösung)}}$$

- Einem 500-ml-Infusionsbeutel mit 0,9-%-Natriumchloridlösung (9 mg/ml) das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung in den Infusionsbeutel zugeben. Alle überschüssige Flüssigkeit, die sich in der/den Durchstechflasche(n) befindet und nicht zur Erreichung der erforderlichen Dosis benötigt wird, verwerfen.
- Der Infusionsbeutel muss mindestens 5 Mal vorsichtig umgedreht werden, damit sichergestellt, dass die rekonstituierte Lösung gut gemischt ist. Der Infusionsbeutel darf vor der Verabreichung nicht geschüttelt werden.

Lagerung der verdünnten Lösung

- Bei Kühlung bei 2 °C bis 8 °C innerhalb von 48 Stunden aufbrauchen (umfasst die Gesamtzeit vom Zeitpunkt der Rekonstitution bis zum Abschluss der Infusion).
- Bei Lagerung bei Raumtemperatur zwischen 20 °C und 25 °C innerhalb von 18 Stunden aufbrauchen (umfasst die Gesamtzeit vom Zeitpunkt der Rekonstitution bis zum Abschluss der Infusion).
- Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde über 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. über 18 Stunden bei 20 °C bis 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung erfolgten unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Art der Anwendung

- Die intravenöse Infusion wird über 2 Stunden (d. h. 250 ml/h) verabreicht. Nicht als intravenösen Push oder Bolus verabreichen.
- Informationen zu verringerten Infusionsraten, die aufgrund von infusionsbedingten Reaktionen erforderlich sein können, siehe unten sowie Tabelle 3 in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Änderung der Verabreichungsrate bei infusionsbedingten Reaktionen

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Auftreten	Behandlungsanpassung
Infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.)	Grad 2 oder 3	Erstmalig und zum 2. Mal	<ul style="list-style-type: none">• Unterbrechung der Infusion bis zum Abklingen oder bis die Intensität der Nebenwirkungen auf Grad 1^a abgenommen hat• Wiederaufnahme der Infusion mit 50 % der vor den Nebenwirkungen verabreichten Infusionsrate (d. h. 125 ml/h)

Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer

Entsorgung

- Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.