

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rytelo 47 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Rytelo 188 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Rytelo 47 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat imetelstat-natrium overeenkomend met 47 mg imetelstat.  
Na reconstitutie bevat 1 milliliter van de oplossing 31,4 mg imetelstat.

### Rytelo 188 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat imetelstat-natrium overeenkomend met 188 mg imetelstat.  
Na reconstitutie bevat 1 milliliter van de oplossing 31,4 mg imetelstat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit of lichtgeel gelyofiliseerd poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Rytelo is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met transfusieafhankelijke anemie als gevolg van myelodysplastische syndroom (MDS) met een zeer laag, laag of intermediair risico, zonder een cytogenetische afwijking van geïsoleerde 5q-deletie (non-del[5q]) en die een onbevredigende respons hadden op of niet in aanmerking komen voor therapie op basis van erytropoëtine (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Rytelo moet worden toegediend en gemonitord onder toezicht van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met hematologische ziekten en behandeling.

Een volledig bloedbeeld en leverfunctietests worden aanbevolen vóór toediening van elke dosis. Daarnaast worden wekelijkse bloedceltellingen aanbevolen na de eerste twee doses (zie rubriek 4.4).

Bij vrouwen met reproductieve potentie moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd vóór toediening van de eerste dosis Rytelo (zie rubriek 4.6).

## Dosering

De aanbevolen dosis Rytelo is 7,1 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 4 weken toegediend als intraveneuze infusie. Rytelo moet worden gestaakt als na 24 weken behandeling (6 doses) geen vermindering optreedt in de transfusielast van rode bloedcellen (RBC) of als er op enig moment onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

### Premedicatie vanwege mogelijke infusiegerelateerde reacties

Patiënten moeten minstens 30 minuten voor de dosering met Rytelo worden gepremediceerd met difenhydramine (25 tot 50 mg) en hydrocortison (100 tot 200 mg), of gelijkwaardig. Premedicatie moet worden toegediend vóór elke dosis Rytelo, om mogelijke infusiegerelateerde reacties te voorkomen of te verminderen (zie rubriek 4.4).

### Dosisaanpassingen

Aanbevolen dosisverlagingen voor alle graad 3- en graad 4-bijwerkingen staan in tabel 1.

De behandeling van graad 3- en graad 4-bijwerkingen kan een dosisvertraging, dosisverlaging of het staken van de behandeling vereisen, zoals weergegeven in tabel 2, tabel 3 en tabel 4. De behandeling met Rytelo moet permanent worden gestaakt als de patiënt het laagste dosisiniveau van 4,4 mg/kg niet kan verdragen.

**Tabel 1: Aanbevolen dosisverlaging bij alle graad 3- en graad 4-bijwerkingen**

Dosisverlaging	Huidige dosis	Verlaagde dosis
Eerste dosisverlaging	7,1 mg/kg	5,6 mg/kg
Tweede dosisverlaging	5,6 mg/kg	4,4 mg/kg

### *Hematologische bijwerkingen van graad 3 en graad 4*

Stel de toediening van Rytelo uit als het absolute aantal neutrofielen lager is dan  $1,0 \times 10^9/l$  of het aantal trombocyten lager is dan  $50 \times 10^9/l$ . Pas de dosering aan zoals beschreven in tabel 2.

**Tabel 2: Dosisaanpassingen bij hematologische bijwerkingen van graad 3 en 4**

Bijwerking	Ernstgraad <sup>a, b</sup>	Voorval	Wijziging van de behandeling
<b>Trombocytopenie</b> (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 3	Eerste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stel de behandeling uit totdat de bloedplaatjes <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> zijn</li> <li>• Herstart met dezelfde dosis</li> </ul>
		Tweede en derde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stel de behandeling uit totdat de bloedplaatjes <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> zijn</li> <li>• Herstart met één dosisniveau lager</li> </ul>
	Graad 4	Eerste en tweede	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stel de behandeling uit totdat de bloedplaatjes <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> zijn</li> <li>• Herstart met één dosisniveau lager</li> </ul>
<b>Neutropenie</b> (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 3	Eerste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stel de behandeling uit totdat het absolute aantal neutrofielen <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> is</li> <li>• Herstart met dezelfde dosis</li> </ul>
		Tweede en derde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stel de behandeling uit totdat het absolute aantal neutrofielen <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> is</li> <li>• Herstart met één dosisniveau lager</li> </ul>
	Graad 4	Eerste en tweede	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stel de behandeling uit totdat het absolute aantal neutrofielen <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> is</li> <li>• Herstart met één dosisniveau lager</li> </ul>

<sup>a</sup> Ernstgraad gebaseerd op de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (gemeenschappelijke terminologiecriteria voor ongewenste voorvallen) van het National Cancer Institute (NCI), versie 4.03.

<sup>b</sup> Graad 3: ernstig; graad 4: levensbedreigend

#### *Niet-hematologische bijwerkingen*

Aanpassingen in de dosering voor infusiegerelateerde reacties worden beschreven in tabel 3.

**Tabel 3: Aanpassingen in de dosering vanwege infusiegerelateerde reacties**

Bijwerking	Ernstgraad <sup>a, b</sup>	Voorval	Wijziging van de behandeling
Infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 2 of 3	Eerste en tweede	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek de infusie totdat de bijwerkingen zijn verdwenen of de intensiteit van de bijwerkingen is afgenomen tot graad 1<sup>b</sup></li> <li>Herstart de infusie op 50% van de infusiesnelheid die vóór de bijwerkingen werd toegepast (d.w.z. 125 ml/uur)</li> </ul>
		Derde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Voor graad 2, stop de infusie. Herstarten kan bij toediening van de volgende dosis</li> <li>Voor graad 3, staak de behandeling</li> </ul>
	Graad 4	Eerste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infusie stoppen</li> <li>Dien passende ondersteunende zorg toe en stop de behandeling</li> </ul>

<sup>a</sup> Ernstgraad gebaseerd op NCI CTCAE, versie 4.03.

<sup>b</sup> Graad 1: licht; graad 2: matig; graad 3: ernstig; graad 4: levensbedreigend

Dosisaanpassingen voor andere bijwerkingen, waaronder verhoogde leverfunctietests, worden beschreven in tabel 4.

**Tabel 4: Dosisaanpassingen bij niet-hematologische bijwerkingen**

Bijwerking	Ernstgraad <sup>a, b</sup>	Voorval	Wijziging van de behandeling
Andere bijwerkingen van geneesmiddelen, inclusief verhoogde leverfunctietests (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of 4	Eerste en tweede	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stel de behandeling uit totdat de bijwerkingen graad 1<sup>b</sup> zijn of bij baseline-graad</li> <li>Herstart met één dosisniveau lager</li> </ul>

<sup>a</sup> Ernstgraad gebaseerd op NCI CTCAE, versie 4.03.

<sup>b</sup> Graad 1: licht; graad 3: ernstig; graad 4: levensbedreigend

#### Vergeten doses

Als een geplande dosis wordt gemist, moet de patiënt zo snel mogelijk Rytelo toegediend krijgen en moet de dosering worden voortgezet zoals voorgeschreven, met 4 weken tussen de doses.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (leeftijd  $\geq$  65 jaar).

##### Nierfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring [CrCL] 30 tot < 90 ml/min). Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCL 15 tot < 30 ml/min) of nierziekte in het eindstadium om een dosisaanbeveling te ondersteunen (zie rubriek 5.2).

##### Leverfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met licht tot matig afwijkende leverfunctietests (totaal bilirubine  $\leq$  bovengrens van normaal [ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] > ULN, of totaal

bilirubine > 1× tot 1,5× ULN [graad 1] en elke ASAT, of totaal bilirubine > 1,5× tot 3× ULN [graad 2] en elke ASAT). Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met ernstig afwijkende leverfunctietests (totaal bilirubine > 3× ULN [graad 3] en elke ASAT) om een dosisaanbeveling te ondersteunen (zie rubriek 5.2).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rytelo bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 28 dagen tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van Rytelo bij pediatrische patiënten in de leeftijd tot 28 dagen.

### Wijze van toediening

Rytelo is bestemd voor intraveneus gebruik.

Rytelo is bestemd voor eenmalig gebruik.

Rytelo moet worden gereconstitueerd en verdund met behulp van een aseptische techniek onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voordat het als intraveneuze infusie wordt toegediend.

Dien de intraveneuze infusie toe over 2 uur (d.w.z. 250 ml/uur). Voor verlaagde infusiesnelheden die nodig kunnen zijn vanwege infusiegerelateerde reacties, zie tabel 3 in rubriek 4.2. Niet toedienen als intraveneuze push of bolus.

Voor instructies over reconstitutie en verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld tijdens de behandeling met Rytelo, inclusief nieuwe of verergerende graad 3- of graad 4-trombocytopenie (zie rubriek 4.8). Het totale aantal bloedcellen moet worden gecontroleerd voorafgaand aan elke dosis Rytelo, wekelijks na toediening van de eerste twee doses, en bij elk geval van graad 3- of graad 4-trombocytopenie of zoals klinisch geïndiceerd. Patiënten met graad 3- of graad 4-trombocytopenie moeten uit voorzorg gecontroleerd worden op bloedingsincidenten. De behoefte aan bloedplaatjestransfusies moet worden beoordeeld, indien klinisch van toepassing. Patiënten moet worden geadviseerd om tekenen of symptomen van blauwe plekken of bloedingen onmiddellijk te melden. De volgende dosis moet worden uitgesteld en hervat in dezelfde of verlaagde dosis zoals aanbevolen (zie rubriek 4.2).

### Neutropenie

Neutropenie is gemeld tijdens de behandeling met Rytelo, inclusief nieuwe of verergerende graad 3- of graad 4-neutropenie (zie rubriek 4.8), en febriele neutropenie kan voorkomen. Het totale aantal bloedcellen moet worden gecontroleerd voorafgaand aan elke dosis Rytelo, wekelijks na toediening van de eerste twee doses, en bij elk geval van graad 3- of graad 4-neutropenie. Patiënten met graad 3- of graad 4-neutropenie moeten uit voorzorg gecontroleerd worden op infecties, inclusief sepsis. Granulocyt-koloniestimulerende factoren en anti-infectieve therapieën moeten worden toegediend als dit klinisch geïndiceerd is. Patiënten moet worden geadviseerd om tekenen of symptomen van

neutropenie, zoals koorts of infectie, onmiddellijk te melden. De volgende dosis moet worden uitgesteld en hervat in dezelfde of verlaagde dosis zoals aanbevolen (zie rubriek 4.2).

### Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties zijn gemeld tijdens de behandeling met Rytelo en waren over het algemeen licht of matig ernstig (zie rubriek 4.8). De meest voorkomende symptomen waren hoofdpijn en rugpijn. Andere opvallende bijwerkingen waren graad 3-hypotensie, hypertensie, hypertensieve crisis en niet-cardiale borstkaspijn. Patiënten kregen meestal een infusiegerelateerde reactie tijdens of kort na het einde van de infusie.

Patiënten moeten ten minste 30 minuten voor de toediening van Rytelo premedicatie krijgen om het risico op infusiegerelateerde reacties te verminderen (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten ten minste één uur na voltooiing van de infusie op bijwerkingen worden gecontroleerd.

Behandel symptomen van aan infusie gerelateerde reacties met ondersteunende zorg en overweeg de infusie te onderbreken, de infusiesnelheid te verlagen of de behandeling te staken op basis van de ernst en frequentie van optreden, zoals aanbevolen (zie rubriek 4.2).

### Embryofoetale toxiciteit

Gebaseerd op bevindingen bij dieren kan Rytelo embryofoetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Toediening van imetelstat aan zwangere muizen en konijnen tijdens de periode van organogenese resulteerde in embryofoetale sterfte bij blootstelling van de moeder (AUC)  $\geq 3,4$  maal de blootstelling van de mens bij de aanbevolen klinische dosis (zie rubriek 5.3).

Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus. Vruchtbare vrouwen moet worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Rytelo en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

### Hulpstoffen met bekend effect

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat 35 mg natrium (de dosis voor een patiënt van 80 kg) per dosis of ongeveer 1,8% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Extra natrium krijgt de patiënt binnen via een natriumbevattende oplossing die gebruikt wordt als voorbereiding op de toediening (zie rubriek 6.6). Dit moet worden gezien in relatie tot de totale natriuminname van de patiënt uit alle bronnen per dag.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties bij mensen uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

*In vitro* is imetelstat een remmer van BCRP, OAT1, OATP1B1 en OATP1B3 bij concentraties die vergelijkbaar zijn met die op de dag van toediening van imetelstat. Het risico op een interactie die verhoogde plasmaconcentraties van een gelijktijdig toegediend substraat veroorzaakt, neemt af met de snel dalende plasmaconcentraties van imetelstat en is waarschijnlijk niet relevant op de volgende dagen van het dosisinterval.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vruchtbare vrouwen / anticonceptie bij vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwen met reproductieve potentie moet worden gecontroleerd voordat de behandeling met Rytelo wordt gestart (zie rubriek 4.2).

Vruchtbare vrouwen moet worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met imetelstat en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van imetelstat bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is gebleken dat imetelstat embryonaal verlies of foetaal verlies kan veroorzaken (zie rubriek 5.3). Imetelstat wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of imetelstat in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van imetelstat in moedermelk, de effecten op een kind dat borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Vanwege de kans op bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet vrouwen geadviseerd worden geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Rytelo en gedurende 1 week na de laatste dosis.

### Vruchtbaarheid

Gebaseerd op bevindingen bij dieren kan imetelstat de vruchtbaarheid bij vrouwelijke dieren met reproductieve potentie schaden (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van imetelstat op de vruchtbaarheid bij mensen.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rytelo heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het reactievermogen bij het uitvoeren van deze taken kan verminderd zijn door de mogelijke effecten van asthenie en aan de infusie gerelateerde reacties, zoals malaise, borstkaspijn en hypertensieve crisis na toediening van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Patiënten moet geadviseerd worden om voorzichtig te zijn totdat de symptomen die hun rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, verdwenen zijn.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van Rytelo waren trombocytopenie (94%), leukopenie (93%), neutropenie (92%), aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd (48%), alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd (42%), alkalische fosfatase (AF) verhoogd (41%), asthenie (26%) en hoofdpijn (16%).

De meest gemelde ernstige bijwerkingen (graad  $\geq 3$ ) waren neutropenie (69%) en trombocytopenie (63%).

De meest gemelde ernstige bijwerkingen waren sepsis (1,7%), urineweginfectie (1,7%), atriale fibrillatie (1,1%), oesofaguspataderenbloeding (1,1%), syncope (1,1%) en trombocytopenie (1,1%).



De frequentie van stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 13%. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren trombocytopenie (6,3%) en neutropenie (6,3%).

De frequentie van dosisverlaging of dosisuitstel als gevolg van bijwerkingen was 65%. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot aanpassing of onderbreking van de dosis waren neutropenie (51%) en trombocytopenie (45%).

#### Bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van de klinische onderzoeken bij 175 patiënten met MDS met laag tot intermediair-1-risico en transfusie-afhankelijke anemie, die een recidief hadden of refractair waren of niet in aanmerking kwamen voor ESA-behandeling (erytropaësestimulerende middelen) en die behandeld werden met imetelstat in de aanbevolen dosis. De patiënten werden gedurende een mediaan van 7,8 maanden met Rytelo behandeld.

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse en per frequentie binnen elke systeem/orgaanklasse, waarbij de meest voorkomende bijwerkingen eerst worden vermeld. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst gerangschikt.

**Tabel 5: Bijwerkingen bij MDS-patiënten met laag tot intermediair-1-risico die werden behandeld met Rytelo in de fase 2- en 3-MDS3001-studie**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie (alle graden)	Alle graden (N = 175)	Graden ≥ 3 (N = 175)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Urineweginfectie <sup>a</sup>	Zeer vaak	12%	2,3%
	Sepsis <sup>b</sup>	Vaak	4,0%	4,0%
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Trombocytopenie <sup>c</sup>	Zeer vaak	94%	63%
	Neutropenie <sup>c</sup>	Zeer vaak	92%	69%
	Leukopenie <sup>c</sup>	Zeer vaak	93%	56%
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Infusiegerelateerde reacties <sup>d</sup>	Vaak	8,6%	3,4%
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Zeer vaak	16%	1,7%
	Syncope <sup>e</sup>	Vaak	4,6%	1,7%
<b>Hartaandoeningen</b>	Atriale fibrillatie <sup>f</sup>	Vaak	3,4%	1,1%
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hematoom	Vaak	5,7%	0,6%
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Bloedneus	Vaak	5,1%	0
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	Maag-darmstelselbloeding <sup>g</sup>	Vaak	6,3%	1,7%
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Aspartaataminotransferase verhoogd <sup>c</sup>	Zeer vaak	48%	2,3%
	Alanine-aminotransferase verhoogd <sup>c</sup>	Zeer vaak	42%	4,0%
	Alkalische fosfatase verhoogd <sup>c</sup>	Zeer vaak	41%	0
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritus	Vaak	5,1%	0
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Artralgie	Vaak	6,9%	0
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Hematurie	Vaak	4,6%	1,1%
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Asthenie <sup>h</sup>	Zeer vaak	26%	0,6%

<sup>a</sup> Urineweginfectie omvat: urineweginfectie, Escherichia-urineweginfectie en blaasontsteking.

<sup>b</sup> Sepsis omvat: sepsis, enterokokkensepsis, Escherichia-sepsis, neutropene sepsis en urosepsis.

<sup>c</sup> Trombocytopenie (aantal bloedplaatjes verminderd), neutropenie (aantal neutrofielen verminderd), leukopenie (aantal witte bloedcellen verminderd), verhoogd ASAT, verhoogd AF en verhoogd ALAT zijn gebaseerd op laboratoriumwaarden.

<sup>d</sup> Reacties gerelateerd aan infusie omvatten: buikpijn, bovenbuikpijn, artralgie, asthenie, rugpijn, botpijn, borstkaspijn, diarree, ongemak, dyspneu, erytheem, blozen, hoofdpijn, hyperhidrose, hypertensie, hypertensieve crisis, hypotensie, ziekte, malaise, misselijkheid, niet-cardiale borstkaspijn, oedeem perifeer, palmerytheem, pruritus, pyrexie, spinale pijn, urticaria en braken. Alleen voorvallen die geacht werden verband te houden met infusiegerelateerde reacties zijn opgenomen.

<sup>e</sup> Syncope omvat: bewustzijnsverlies, presyncope en syncope.

<sup>f</sup> Atriale fibrillatie omvat: boezemfibrilleren en boezemfladderen.

<sup>g</sup> Maag-darmstelselbloeding omvat: anale bloeding, maagbloeding, gastro-intestinale bloeding, bloederige faeces, hemorroïdale hemorrhagie, intestinale bloeding, rectale hemorrhagie en oesofaguspataderenbloeding.

<sup>h</sup> Asthenie omvat: asthenie en vermoeidheid.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Trombocytopenie

Trombocytopenie trad op bij 94,3% van de patiënten die imetelstat kregen. De incidentie van graad 3- of graad 4-trombocytopenie was 62,9%. De mediane tijd tot het eerste optreden van voorvallen  $\geq$  graad 3 was 5 (bereik: 1,7, 89,7) weken. De mediane duur van trombocytopenie voor voorvallen  $\geq$  graad 3 was 1,4 (bereik: 0,1, 15,0) weken (zie rubriek 4.2 en 4.4). Trombocytopenie (bijwerkingen van enige graad die zich tijdens de behandeling voordoen) leidde tot dosisverlaging of cyclusuitstel bij respectievelijk 24,6% en 44,6% van de patiënten. De behandeling werd permanent stopgezet bij 6,3% van de patiënten.

### Neutropenie

Neutropenie trad op bij 92,0% van de patiënten die imetelstat kregen. De incidentie van graad 3- of graad 4-neutropenie was 69,1%. De mediane tijd tot het eerste optreden van voorvallen  $\geq$  graad 3 was 4,3 (bereik: 1,0, 118,6) weken. De mediane duur van neutropenie voor voorvallen  $\geq$  graad 3 was 2,0 (bereik: 0,0, 16,7) weken (zie rubriek 4.2 en 4.4). Neutropenie (bijwerkingen van enige graad die zich tijdens de behandeling voordoen) leidde tot dosisverlaging of cyclusuitstel bij respectievelijk 36,6% en 50,3% van de patiënten. De behandeling werd permanent stopgezet bij 6,3% van de patiënten.

### Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties traden op bij 8,6% van de patiënten die imetelstat kregen. De incidentie van infusiegerelateerde reacties van graad 3 of graad 4 was 3,4%. Infusiegerelateerde reacties waren over het algemeen licht of matig ernstig. De meest voorkomende aan infusie gerelateerde reacties waren hoofdpijn (3,4%) en rugpijn (2,3%). Andere opmerkelijke infusiegerelateerde reacties waren graad 3-voorvallen van hypotensie (0,6%), hypertensie (0,6%), hypertensieve crisis (0,6%) en niet-cardiale borstkaspijn (0,6%). Infusiegerelateerde reacties traden gewoonlijk op tijdens of kort na het einde van de infusie (zie rubriek 4.2 en 4.4). Infusiegerelateerde reacties leidden tot dosisverlaging of cyclusuitstel bij 0,6% van de patiënten of tot tijdelijke onderbreking of beëindiging van de infusie bij 5,7% van de patiënten. De behandeling werd permanent stopgezet bij 0,6% van de patiënten.

### Lever- en galaandoeningen

ASAT steeg, ALAT steeg en AF steeg bij respectievelijk 48,0%, 41,7% en 41,1% van de patiënten die imetelstat kregen. Voorvallen van graad 3 of graad 4 waren respectievelijk 2,3%, 4,0% en 0%. De mediane tijd tot het eerste optreden van voorvallen  $\geq$  graad 3 was 30,4 (bereik: 25,9, 63,1) weken voor ASAT verhoogd en 32,0 (bereik: 1,0, 84,1) weken voor ALAT verhoogd. De mediane duur van voorvallen  $\geq$  graad 3 was 1,2 (bereik: 0,4, 2,4) weken voor ASAT verhoogd en 1,5 (bereik: 0,7, 4,0) weken voor ALAT verhoogd. Gebeurtenissen (ongewenste bijwerkingen van elke graad die zich tijdens de behandeling voordoen) leidden tot cyclusvertraging bij 1,7% van de patiënten voor ASAT verhoogd en 0,6% voor ALAT verhoogd. Geen enkel voorval leidde tot stopzetting van de behandeling.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering of onjuiste toediening (zoals intraveneuze push of bolus) moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moeten de juiste symptomatische behandeling en standaard ondersteunende zorg worden gegeven.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX80

#### Werkingsmechanisme

Imetelstat is een oligonucleotide-telomeraseremmer die bindt aan de sjabloonregio van de RNA-component van humaan telomerase (hTR), waardoor binding aan telomeren wordt voorkomen.

Het is bekend dat de telomeraseactiviteit en expressie van hTERT-RNA ('human telomerase reverse transcriptase'-RNA) significant verhoogd zijn bij MDS en in kwaadaardige stam- en progenitorcellen. Behandeling met Imetelstat leidt tot vermindering van de telomeerlengte, remming van de proliferatie van kwaadaardige stam- en progenitorcellen en inductie van apoptotische celdood, wat leidt tot vermindering van kwaadaardige klonen.

#### Farmacodynamische effecten

##### Immunogeniciteit

Tijdens de behandeling met imetelstat in de aanbevolen dosis werden bij 17% van de deelnemers antidrug-antilichamen (ADA) gedetecteerd. Er werd geen bewijs van invloed van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid waargenomen, maar de gegevens zijn nog beperkt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van imetelstat werd geëvalueerd in een fase 3-, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische IMerge-studie (MDS3001) bij 178 volwassen patiënten die waren ingeschreven met MDS met laag of intermediair-1-risico volgens het International Prognostic Scoring System (IPSS) en die transfusieafhankelijk waren (die  $\geq 4$  eenheden rode bloedcellen [RBC's] nodig hadden in een periode van 8 weken gedurende de 16 weken voorafgaand aan de randomisatie). De diagnose MDS voor inclusie was gebaseerd op de WHO-classificatie van 2008. Patiënten die in aanmerking kwamen, moesten niet of niet meer reageren op erythropoësestimulerende middelen (ESA's) en een absoluut aantal neutrofielen van  $1,5 \times 10^9/l$  of meer en trombocyten van  $75 \times 10^9/l$  of meer hebben. Patiënten kwamen niet in aanmerking als zij een cytogenetische afwijking van 5q-deletie, del(5q), hadden of voorafgaande behandeling met lenalidomide of hypomethyleerende middelen hadden gekregen.

Deelnemers werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om eenmaal per 4 weken een intraveneuze infusie van 7,1 mg/kg imetelstat (n = 118) of placebo (n = 60) toegediend te krijgen gedurende 2 uur, tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of terugtrekking uit het onderzoek. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van eerdere RBC-transfusielast en IPSS-risicogroep. Patiënten werden vóór de dosering voorbehandeld met een antihistaminicum en een corticosteroïde om infusiegerelateerde reacties te verminderen. Dosisuitstel of dosisverlagingen voor graad 3- of graad 4-toxiciteiten die werden waargenomen ten tijde van de volgende geplande dosis, werden geëvalueerd volgens de gespecificeerde dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2). Alle patiënten kregen ondersteunende zorg, waaronder RBC-transfusies.

Van de 178 ingeschreven patiënten was 62% man en 80% blank. De gemiddelde leeftijd was 72 jaar (bereik: 39 tot 87 jaar) met 20% (36/178) van de patiënten < 65 jaar, 47% (84/178)  $\geq 65$  tot < 75 jaar, en 33% (58/178)  $\geq 75$  jaar. In totaal kregen 118 patiënten imetelstat gedurende een mediaan van 7,8 maanden (bereik: 0,03 tot 32,5 maanden) en 59 patiënten kregen placebo gedurende een mediaan van 6,5 maanden (bereik: 0,03 tot 26,7 maanden). De mediane follow-up tijd was 19,5 (bereik: 1,4 tot

36,2) maanden in de imetelstatgroep en 17,5 (bereik: 0,7 tot 34,3) maanden in de placebogroep. De belangrijkste ziektekenmerken bij baseline van de werkzaamheidspopulatie worden weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6: Baseline-ziektekenmerken van patiënten met MDS in fase 3-studie MDS3001**

Kenmerken van de ziekte	Imetelstat (N = 118)	Placebo (N = 60)
<b>Tijd sinds de oorspronkelijke diagnose</b>		
Mediane jaren	3,5	2,8
<b>ECOG-score (0, 1, 2), n (%)</b>		
0: Asymptomatisch	42 (35,6)	21 (35)
1: Symptomatisch volledig ambuland	70 (59,3)	39 (65)
2: Symptomatisch in bed minder dan 50% van de dag	6 (5,1)	0
<b>IPSS-risicoclassificatie, n (%)</b>		
Laag	80 (67,8)	39 (65)
Intermediair-1	38 (32,2)	21 (35)
<b>Eerdere RBC-transfusielast<sup>a</sup>, n (%)</b>		
4 tot 6 eenheden	62 (52,5)	33 (55)
> 6 eenheden	56 (47,5)	27 (45)
<b>WHO-classificatie (2008), n (%)</b>		
RS+ <sup>b</sup>	73 (61,9)	37 (61,7)
RS- <sup>c</sup>	44 (37,3)	23 (38,3)
Ontbrekend	1 (0,8)	0
<b>Baseline-serumerythropoëtine (EPO), n (%)</b>		
≤ 500 mU/ml	87 (73,7)	36 (60)
> 500 mU/ml	26 (22)	22 (36,7)
Ontbrekend	5 (4,2)	2 (3,3)
<b>Voorafgaand ESA-gebruik, n (%)</b>		
Ja	108 (91,5)	52 (86,7)
Geen	10 (8,5)	8 (13,3)

Afkortingen: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ESA = erythropoësestimulerend middel; IPSS = International Prognostic Scoring System; MDS = myelodysplastisch syndroom; RS+ = ringsideroblastpositief; RS- = ringsideroblast-negatief; WHO = Wereldgezondheidsorganisatie.

<sup>a</sup> Voorafgaande RBC-transfusielast is gedefinieerd als het maximale aantal getransfundeerde RBC-eenheden over een periode van 8-weken gedurende de 16 weken voorafgaand aan de randomisatie.

<sup>b</sup> RS+ omvat: refractaire anemie met ringsideroblasten (RARS) en refractaire cytopenie met meerlagige dysplasie en ≥ 15% ringsideroblasten (RCMD-RS).

<sup>c</sup> RS- omvat: andere.

De werkzaamheid werd bepaald op basis van het percentage patiënten dat na 8 en 24 weken onafhankelijk werd van transfusie van rode bloedcellen (RBC-TI). RBC-TI wordt gedefinieerd als de afwezigheid van RBC-transfusie(s) gedurende een opeenvolgende periode van 8 weken (56 dagen) en gedurende een opeenvolgende periode van 24 weken (168 dagen), respectievelijk, ongeacht het staken van de behandeling of het gebruik van een volgende antikankertherapie (behandelbeleidsstrategie). De resultaten van de werkzaamheid worden samengevat in tabel 7.

**Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten in fase 3-studie MDS3001**

	<b>Imetelstat (N = 118)</b>	<b>Placebo (N = 60)</b>
<b>Frequentie van <math>\geq 8</math> weken RBC-TI in de eerste 24 weken<sup>a</sup></b>		
$\geq 8$ weken RBC-TI, n (%)	36 (30,5)	6 (10,0)
95%-BI voor responspercentage (%) <sup>b</sup>	(22,4, 39,7)	(3,8, 20,5)
% Verschil (95%-BI) <sup>c</sup>	20,5 (6,8, 31,5)	
p-waarde <sup>d</sup>	0,002	
<b>Frequentie van <math>\geq 24</math> weken RBC-TI in de eerste 48 weken<sup>a</sup></b>		
$\geq 24$ weken RBC-TI, n (%)	30 (25,4)	2 (3,3)
95%-BI voor responspercentage (%) <sup>b</sup>	(17,9, 34,3)	(0,4, 11,5)
% Verschil (95%-BI) <sup>c</sup>	22,1 (10,3, 31,5)	
p-waarde <sup>d</sup>	< 0,001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; RBC = rode bloedcel; TI = transfusieonafhankelijkheid

<sup>a</sup> TI, ongeacht stopzetting van de behandeling of gebruik van een volgende antikankerbehandeling (behandelbeleid)

<sup>b</sup> Het 95%-BI voor het responspercentage op basis van het exacte betrouwbaarheidsinterval volgens Clopper-Pearson

<sup>c</sup> Het 95%-BI voor het verschil op basis van de Wilson Score-methode

<sup>d</sup> p-waarde is gebaseerd op de Cochran-Mantel-Haenszel-test gestratificeerd volgens voorafgaande RBC-transfusielast ( $\leq 6$  vs.  $> 6$  eenheden RBC) en IPSS-risicogroep (laag vs. intermediair-1)

De mediane duur van  $\geq 8$  weken RBC-TI was 51,6 weken en de mediane hemoglobine- (Hb-) stijging tijdens de langste RBC-TI-periode was 3,55 g/dl in imetelstat-responders.

Het behandelingseffect van imetelstat op RBC-TI  $\geq 8$  weken was consistent in alle subgroepen met klinisch relevante ziektekenmerken, inclusief bij patiënten zonder ringsideroblasten.

### Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rytelo in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten met myelodysplastisch syndroom, inclusief juveniele myelomonocytaire leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Imetelstat wordt toegediend als een intraveneuze infusie. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met andere toedieningsroutes.

Bij proefpersonen met MDS die gedurende 2 uur een intraveneuze infusie van 7,1 mg/kg imetelstat kregen, was de geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt [CV] %) maximale concentratie ( $C_{max}$ ) in plasma 89,5 mcg/ml (27,3%) met piekconcentraties die aan het einde van de infusie werden waargenomen. Gebaseerd op  $C_{max}$  stapelt imetelstat zich niet op tussen behandelingscycli na elke vierwekelijkse dosering bij patiënten met MDS.

### Distributie

De binding van imetelstat aan humaan plasma-eiwit was 94%.

### Biotransformatie

Imetelstat wordt waarschijnlijk door nucleasen in weefsel gemetaboliseerd tot kleinere fragmenten.

## Eliminatie

De geometrisch gemiddelde (CV%) schijnbare halfwaardetijd voor imetelstat in plasma is ongeveer 4,9 uur (43,2%) bij patiënten met MDS na een dosis van 7,1 mg/kg.

## Lineariteit/non-lineariteit

De AUC<sub>0-24h</sub> van imetelstat in plasma stijgt meer dan evenredig met de dosis in het dosisbereik van 0,4 tot 11,0 mg/kg.

## Speciale populaties

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar voor de evaluatie van de farmacokinetiek van imetelstat bij speciale populaties.

Van de proefpersonen met MDS die imetelstat kregen tijdens studie MDS3001, hadden 31 proefpersonen op basis van leverfunctietests (NCI-ODWG) licht afwijkende leverfunctietests (totaal bilirubine  $\leq$  ULN en ASAT  $>$  ULN, of totaal bilirubine  $>$  1 $\times$  tot 1,5 $\times$  ULN [graad 1] en elke ASAT), 17 proefpersonen hadden matig afwijkende leverfunctietests (totaal bilirubine  $>$  1,5 $\times$  tot 3 $\times$  ULN [graad 2] en elke ASAT) en 2 proefpersonen hadden ernstig afwijkende leverfunctietests (totaal bilirubine  $>$  3 $\times$  ULN [graad 3] en enige ASAT).

Op basis van de creatinineklaring (CrCL) hadden 42 proefpersonen een lichte nierfunctiestoornis (CrCL 60 tot  $<$  90 ml/min), 39 proefpersonen hadden een matige nierfunctiestoornis (CrCL 30 tot  $<$  60 ml/min) en 1 proefpersoon had een ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 tot  $<$  30 ml/min).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Algemene toxicologie

In onderzoeken van 6 maanden met muizen en 9 maanden met apen werden dosisgerelateerde toenames in lever- en niergewicht waargenomen. Microscopisch onderzoek toonde lichte tot matige leververanderingen (ontstekingscelhaarden, toename van Kupffer-cellen, pigmentafzetting, teleangiëctasie) en nierveranderingen (mesangiale verdikking, glomerulonefritis/-sclerose, interstitiële afzetting, niertubulusbloeding, eiwitbezinksels). Deze veranderingen waren volledig hersteld of in ernst afgenomen na de 8 tot 14 weken behandelingvrije periode. Er waren geen significante veranderingen in lever- of nierfunctieparameters. In deze onderzoeken werden het *no observed adverse effect level* (NOAEL) bij muizen en de *highest non severely toxic dose* (HNSTD) bij apen geïdentificeerd als de hoogste toegediende doses, die blootstellingen opleverden die respectievelijk tot 2,4 en 28,1 keer de blootstelling van de mens aan de aanbevolen klinische dosis waren.

### Carcinogeniciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met imetelstat.

### Genotoxiciteit

Imetelstat vertoonde geen genotoxisch potentieel in onderzoeken *in vitro* en *in vivo*.

### Vruchtbaarheid

Beoordeling van effecten op voortplantingsorganen in chronische toxiciteitsstudies met herhaalde toediening wijzen op de mogelijkheid van verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen. Er werd endometriumatrofie van de baarmoeder waargenomen bij apen die gedurende 9 maanden eenmaal per week 14,1 mg/kg toegediend kregen, bij een gemiddelde blootstelling (gebaseerd op de AUC) die ongeveer 20,0 maal zo hoog is als de blootstelling van de mens bij de aanbevolen klinische dosis. Dit effect was omkeerbaar na een herstelperiode van 14 weken.

Er zijn geen grove of histologische veranderingen in de mannelijke voortplantingsweefsels waargenomen bij enige geteste dosis in chronische toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening (tot 18,8 mg/kg bij muizen en 14,1 mg/kg bij apen), met gemiddelde blootstellingen (gebaseerd op de AUC) die 2,4 keer (muizen) en 28,1 keer (apen) de menselijke blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis zijn.

#### Embryofoetale ontwikkeling

In onderzoeken naar toxiciteit op de embryofoetale ontwikkeling werden doses imetelstat van 4,7, 14,1 of 28,2 mg/kg toegediend aan zwangere muizen en konijnen tijdens de periode van organogenese. Imetelstat was niet teratogeen en er was geen bewijs van foetale misvormingen bij muizen. Toename van gefuseerde sternbrae werd waargenomen bij 28,2 mg/kg bij konijnen, een dosis die op basis van de afname van het gemiddelde lichaamsgewicht tijdens de zwangerschap als giftig voor de moeder werd beschouwd. Embryofoetale effecten werden waargenomen bij 28,2 mg/kg bij beide diersoorten, getoond als verhoogd verlies na implantatie als gevolg van een toename in vroege resorpties, resulterend in een afname in levensvatbare foetussen en nestgrootte per dier. Er werd geen significante toename van post-implantatieverlies waargenomen bij blootstellingen (gebaseerd op de AUC) tot 1,5 maal (muizen) of 13,0 maal (konijnen) de menselijke blootstelling aan de aanbevolen klinische dosis. De betekenis van deze effecten bij mensen is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumcarbonaat (voor pH-aanpassing)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

4 jaar

#### Bereide oplossing

#### Gereconstitueerde oplossing

Onmiddellijk gebruiken om de verdunde oplossing voor intraveneuze infusie te bereiden.

#### Verdunde oplossing

Gebruik binnen 48 uur wanneer gekoeld bewaard bij 2°C tot 8°C (omvat de totale tijd vanaf het moment van reconstitutie tot voltooiing van de infusie).

Gebruik binnen 18 uur indien bewaard bij kamertemperatuur tussen 20°C en 25°C (omvat de totale tijd vanaf het moment van reconstitutie tot voltooiing van de infusie).

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 48 uur bij 2°C tot 8°C of gedurende 18 uur bij 20°C tot 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden vóór



gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rytelo, 47 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie zit in een heldere, 8ml-injectieflacon van type 1-glas met een chloorbutylrubberen stop en een aluminium flip-off-afdichting met een donkergroene plastic dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

Rytelo, 188 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie zit in een heldere, 10ml-injectieflacon van type 1-glas met een chloorbutylrubberen stop en een aluminium flip-off-afdichting met een koningsblauwe plastic dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

##### Bereidings-, toedienings- en hanteringsinstructies

Rytelo wordt geleverd als een wit tot gebroken wit of lichtgeel gelyofiliseerd poeder voor intraveneuze infusie en moet vóór toediening worden gereconstitueerd en verdund.

##### Reconstitutie

- Bereken de dosis Rytelo (totaal mg) op basis van het lichaamsgewicht (kg) van de patiënt: **lichaamsgewicht** ( X kg) × **dosis** (7,1 mg/kg, tenzij dosisverlaging tot 5,6 mg/kg of 4,4 mg/kg gerechtvaardigd is).
- Bepaal het aantal benodigde injectieflacons Rytelo. Er kan meer dan één injectieflacon nodig zijn om een volledige dosis te verkrijgen. Elke injectieflacon Rytelo bevat 47 mg of 188 mg.
- Haal de Rytelo-flacons uit de koelkast. Laat de injectieflacons 10 tot 15 minuten (niet langer dan 30 minuten) rusten om op kamertemperatuur te komen, 20 °C tot 25 °C, vóór reconstitutie.
- Reconstitueer elke injectieflacon Rytelo volgens de hieronder aangegeven sterkte en instructies:
  - *Rytelo-injectieflacons met 47 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*  
Injecteer 1,8 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder voor een te leveren volume van 1,5 ml. De uiteindelijke concentratie van de gereconstitueerde oplossing zal 31,4 mg/ml per injectieflacon zijn.
  - *Rytelo-injectieflacons met 188 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*  
Injecteer 6,3 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) direct op het gelyofiliseerde poeder voor een te leveren volume van 6,0 ml. De uiteindelijke concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 31,4 mg/ml per injectieflacon.

Elke injectieflacon bevat een overvulling om vloeistofverlies tijdens de bereiding en extractie van de gereconstitueerde oplossing te compenseren, wat resulteert in de hierboven gespecificeerde eindconcentratie van 31,4 mg/ml.

- Zwenk elke injectieflacon voorzichtig om schuimvorming te voorkomen, totdat het poeder volledig gereconstitueerd is (niet langer dan 15 minuten). Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing vóór verdunning visueel op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing in elke injectieflacon moet eruitzien als een heldere tot licht troebele oplossing, die in wezen vrij is van zichtbare verontreinigingen en/of deeltjes. Niet gebruiken in geval van verkleuring of deeltjes.
- Gebruik de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk om de verdunde Rytelo-oplossing in de infuuszak te bereiden (zie rubriek 6.3).

### Verdunning

- Bereken het volume van de gereconstitueerde oplossing dat nodig is voor de patiënt op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Lichaamsgewicht (kg)} \times \text{dosis (7,1 mg/kg, tenzij dosisverlaging tot 5,6 mg/kg of 4,4 mg/kg gerechtvaardigd is)}}{31,4 \text{ mg/ml (concentratie van gereconstitueerde oplossing)}}$$

- Voeg aan een 500ml-infuuszak met natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) het vereiste volume gereconstitueerde oplossing in de infuuszak toe. Gooi overtollige vloeistof weg die in de injectieflacon(s) is achtergebleven en niet nodig is om de vereiste dosis te verkrijgen.
- Keer de infuuszak minstens 5 keer voorzichtig om zodat de gereconstitueerde oplossing goed gemengd wordt. Schud de infuuszak niet vóór toediening.

### Bewaren van verdunde oplossing

- Gebruik binnen 48 uur wanneer gekoeld bewaard bij 2°C tot 8°C (omvat de totale tijd vanaf het moment van reconstitutie tot voltooiing van de infusie), zie rubriek 6.3.
- Gebruik binnen 18 uur wanneer bewaard bij kamertemperatuur van 20°C tot 25°C (omvat de totale tijd vanaf het moment van reconstitutie tot voltooiing van de infusie), zie rubriek 6.3.

### Verwijdering

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 maart 2025

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu/>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rytelo 47 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
imételstat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat imételstat-natrium overeenkomend met 47 mg imételstat. Na reconstitutie bevat elke milliliter oplossing 31,4 mg imételstat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: natriumcarbonaat en/of zoutzuur (voor aanpassing van pH).  
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de koelkast bewaren.  
Niet in de vriezer bewaren.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1894/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Rytelo 47 mg poeder voor concentraat  
Imetelstat  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

IV-gebruik na reconstitutie en verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

47 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rytelo 188 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
imetelstat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat imetelstat-natrium overeenkomend met 188 mg imetelstat. Na reconstitutie bevat elke milliliter oplossing 31,4 mg imetelstat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: natriumcarbonaat en/of zoutzuur (voor aanpassing van pH).  
Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de koelkast bewaren.  
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1894/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Rytelo 188 mg poeder voor concentraat  
Imetelstat  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

IV-gebruik na reconstitutie en verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

188 mg

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Rytelo, 47 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie** **Rytelo, 188 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie** imetelstat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Rytelo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Rytelo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Rytelo is een geneesmiddel dat de werkzame stof imetelstat bevat. Imetelstat is een type geneesmiddel dat een 'telomeraseremmer' wordt genoemd.

Rytelo wordt gebruikt bij volwassenen met bloedarmoede (weinig rode bloedcellen), veroorzaakt door myelodysplastisch syndroom (MDS), een vorm van kanker. Het wordt gebruikt om bloedarmoede te behandelen bij patiënten die transfusies met rode bloedcellen nodig hebben en bij wie een behandeling op basis van erythropoëtine (een hormoon dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert) niet het juiste effect heeft of niet mogelijk is.

Bij MDS maakt het beenmerg niet genoeg gezonde bloedcellen aan. Ook zijn er abnormale cellen in het bloed en/of beenmerg die zich niet goed ontwikkelen. Dit kan bloedarmoede tot gevolg hebben en ervoor zorgen dat u zich moe voelt of te weinig energie heeft.

Rytelo werkt door het blokkeren van een enzym (eiwit) genaamd 'telomerase', dat kankercellen helpt groeien en delen. Hierdoor stopt de groei van abnormale kankercellen in het beenmerg. Uw beenmerg kan weer normale bloedcellen maken, waardoor u zich hopelijk minder moe voelt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

## Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u vrouw bent en kinderen kunt krijgen. Zie 'Zwangerschap en borstvoeding' en 'Vruchtbaarheid' in rubriek 2.
- u onlangs reacties heeft gehad zoals: snel blauwe plekken krijgen, meer bloeden dan verwacht, bloedneus, bloed in de urine of ontlasting, of andere tekenen van bloeding.
- u tekenen van een infectie heeft, zoals koorts, koude rillingen, zich niet lekker voelen of andere tekenen van een infectie.

De klachten van bloedingen, blauwe plekken of infecties kunnen verergeren als bepaalde typen van uw bloedcellen beginnen af te nemen nadat u Rytelo heeft gekregen. Zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4.

Om het aantal bloedcellen onder controle te houden en u te controleren op specifieke bijwerkingen, zal uw arts of verpleegkundige:

- bloedtests doen vóór elke dosis.
- na uw eerste twee doses elke week extra bloedtests doen.
- u medicijnen geven om infecties te bestrijden of om meer bloedcellen aan te maken als het aantal bloedcellen laag is.

Bijwerkingen die '**infusiegerelateerde reacties**' worden genoemd, kunnen optreden tijdens of kort nadat u Rytelo krijgt toegediend. Deze reacties kunnen licht tot ernstig zijn. Om deze reacties te helpen voorkomen krijgt u minimaal 30 minuten voordat u Rytelo krijgt, medicijnen toegediend en wordt u erna minimaal één uur heel goed in de gaten gehouden.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige** als u tekenen krijgt van een infusiegerelateerde reactie, zoals: lage of zeer hoge bloeddruk; plotselinge kortademigheid; gebrek aan energie; zich niet goed voelen; hoofdpijn; zich misselijk voelen; overgeven; diarree; ongewoon hevig zweten; jeukende of rode huid; zwelling; koorts; pijn in sommige delen van het lichaam (zoals pijn in de borst, buik, gewrichten, rug of botten). Zie ook rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen'.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Rytelo mag niet worden gebruikt door kinderen en jongeren tot 18 jaar. De reden hiervoor is dat niet bekend is of het geneesmiddel veilig is voor gebruik in deze leeftijdsgroep.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rytelo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

## Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Zwangerschap**  
Imetelstat **wordt niet aanbevolen** tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden maar geen anticonceptie gebruiken.

Vrouwen die zwanger zouden kunnen worden, wordt aangeraden om effectieve anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) te gebruiken tijdens de behandeling met Rytelo en gedurende minimaal 1 week na de laatste dosis. Bespreek met uw arts of verpleegkundige welke anticonceptie u het beste kunt gebruiken om zwangerschap te voorkomen. **Vertel het uw arts onmiddellijk** als u zwanger wordt of denkt te zijn tijdens de behandeling met Rytelo. Uw arts of verpleegkundige zal met een test controleren of u niet zwanger bent voordat u met de behandeling begint.



- **Borstvoeding**

Het is onbekend of dit middel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. **Geef geen borstvoeding** tijdens de behandeling met Rytelo en gedurende 1 week na de laatste dosis.

#### **Vruchtbaarheid**

Rytelo kan de vruchtbaarheid bij vrouwen verminderen. Dit betekent dat als u een vrouw bent, het moeilijk kan zijn om zwanger te worden tijdens of na de behandeling met dit geneesmiddel.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rytelo kan een geringe invloed hebben op uw rijvaardigheid, fietsvaardigheid of uw vermogen om gereedschap of machines te bedienen. Rijd niet, fiets niet en bedien geen gereedschap of machines als u zich moe of zwak voelt of klachten heeft die uw vermogen om deze dingen te doen kunnen beïnvloeden. Wacht tot de klachten verdwenen zijn. Zie rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen'.

#### **Rytelo bevat natrium**

Dit middel bevat 35 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout) per dosis (de dosis van een patiënt van 80 kg). Dit komt overeen met ongeveer 1,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Rytelo wordt aan u toegediend door een arts of verpleegkundige met ervaring in de behandeling van bloedziekten.

#### **Hoe krijgt u Rytelo toegediend?**

- Het geneesmiddel wordt als infuus in uw ader toegediend.
- Rytelo wordt normaal gesproken in ongeveer 2 uur toegediend.
- Dit geneesmiddel wordt om de 4 weken gegeven.

#### **Hoeveel Rytelo krijgt u toegediend?**

De aanbevolen dosis is 7,1 mg Rytelo voor elke kilogram van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal beslissen of deze dosis voor u geschikt is. Afhankelijk van hoe u op het geneesmiddel reageert, kan uw arts:

- het infuus onderbreken en langzamer herstarten.
- het geven van uw infuus uitstellen en op een andere dag plannen.
- uw dosis verlagen.
- de behandeling met Rytelo stoppen.

Uw arts zal beslissen hoe lang u met Rytelo wordt behandeld.

#### **Medicijnen die vóór de behandeling met Rytelo worden gegeven**

Minimaal 30 minuten voor elke dosis Rytelo zal uw arts of verpleegkundige u geneesmiddelen geven om de bijwerkingen veroorzaakt door de infusie (infusiegerelateerde reacties) te verminderen. Zie rubriek 2, 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?' en rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen', voor meer informatie.

### **Als u een dosis mist**

Als u niet of te laat naar een afspraak komt voor een dosis Rytelo, is het heel belangrijk om zo snel mogelijk een nieuwe afspraak te maken. Het doseringsschema blijft dan zoals voorgeschreven: om de 4 weken.

### **Als u meer Rytelo krijgt toegediend dan u zou mogen**

Aangezien het infuus aan u wordt toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in een zorginstelling, is een overdosis niet waarschijnlijk. Als dit toch gebeurt, zal uw arts of verpleegkundige u controleren op bijwerkingen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen**

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende tekenen van deze ernstige bijwerkingen opmerkt. **U hebt mogelijk dringend medische behandeling nodig.**

**Zeer vaak:** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- lage bloedplaatjeswaarden (trombocytopenie)
  - waarbij de volgende symptomen kunnen optreden: sneller blauwe plekken krijgen of meer bloeden dan verwacht, een blauwe plek of bloeduitstorting (hematoom), langdurig bloeden bij snijwonden, bloedneus, bloed in de darmen, urine of ontlasting of zwarte ontlasting.
- lage bloedwaarden van neutrofielen (neutropenie)
  - waarbij de volgende symptomen kunnen optreden: koorts, hoest, keelpijn, koude rillingen, zich onwel voelen of andere tekenen van infectie.

**Vaak:** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- infusiegerelateerde reacties (gebeurtenissen die tijdens of na de infusie beginnen)
  - die al dan niet ernstig kunnen zijn en een of meer van de volgende klachten kunnen omvatten: lage of zeer hoge bloeddruk; plotselinge kortademigheid; gebrek aan energie; zich niet goed voelen; hoofdpijn; misselijkheid of zich ziek voelen; overgeven; diarree; ongewoon hevig zweten; jeukende of rode huid; zwelling; koorts; pijn in sommige delen van het lichaam (zoals pijn in de borst, buik, gewrichten, rug of botten).
- een infectie in de bloedbaan (sepsis)

### **Andere bijwerkingen**

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen krijgt.

**Zeer vaak:** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- verlaagde hoeveelheid witte bloedcellen (leukopenie), aangetoond in bloedonderzoek
- zwakte of een algemeen gevoel van gebrek aan energie of kracht (asthenie)
- vermoeidheid
- hoofdpijn
- urineweginfectie
- verhoogde niveaus van leverenzymen, aangetoond in bloedonderzoek

**Vaak:** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- gewrichtspijn
- jeukende huid of jeuk
- flauwvallen
- onregelmatige of abnormaal snelle hartslag (boezemfibrilleren of boezemfladderden)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Rytelo wordt door de zorgverleners in het ziekenhuis of de kliniek bewaard. De bewaargegevens zijn als volgt:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP.
- Ongeopende injectieflacon: Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C), niet in de vriezer.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is imetelstat. Elke injectieflacon bevat imetelstat-natrium, overeenkomend met 47 mg of 188 mg imetelstat. Na reconstitutie bevat elke milliliter oplossing 31,4 mg/ml imetelstat.
- De hulpstoffen in dit middel zijn natriumcarbonaat en/of zoutzuur (voor pH-aanpassing). Zie rubriek 2, 'Rytelo bevat natrium'.

### **Hoe ziet Rytelo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Rytelo is een wit tot gebroken wit of lichtgeel poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat). Rytelo wordt geleverd in een injectieflacon met één dosis van 47 mg of 188 mg imetelstat.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

## Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

---

## De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de vervaldatum die staat afgedrukt op het etiket van de injectieflacon en op de doos na EXP.

### Bereidings-, toedienings- en hanteringsinstructies

Het aantal injectieflacons dat voor een enkele dosis wordt gebruikt, hangt af van het gewicht van de patiënt.

Rytelo wordt geleverd als een wit tot gebroken wit of lichtgeel gelyofiliseerd poeder voor intraveneuze infusie en moet vóór toediening worden gereconstitueerd en verdund.

### Premedicatie en controle op infusiegerelateerde reacties

Vóór elke dosis Rytelo moet premedicatie worden toegediend om mogelijke infusiegerelateerde reacties te voorkomen of te verminderen. Patiënten moeten worden gepremediceerd met difenhydramine (25 tot 50 mg) en hydrocortison (100 tot 200 mg), of gelijkwaardig, ten minste 30 minuten vóór de dosering met Rytelo.

Patiënten moeten gedurende ten minste één uur na beëindiging van de infusie worden gecontroleerd op bijwerkingen. Zie rubriek 4.2 en 4.4 van de SmPC voor de behandeling van symptomen.

### Reconstitutie

- Bereken de dosis Rytelo (totaal mg) op basis van het lichaamsgewicht (kg) van de patiënt: **lichaamsgewicht** (X kg) × **dosis** (7,1 mg/kg, tenzij dosisverlaging tot 5,6 mg/kg of 4,4 mg/kg gerechtvaardigd is).
- Bepaal het aantal benodigde injectieflacons Rytelo. Er kan meer dan één injectieflacon nodig zijn om een volledige dosis te verkrijgen. Elke injectieflacon Rytelo bevat 47 mg of 188 mg.
- Haal de Rytelo-injectieflacons uit de koelkast. Laat de injectieflacons 10 tot 15 minuten (niet langer dan 30 minuten) rusten om op kamertemperatuur te komen, 20 °C tot 25 °C, vóór reconstitutie.
- Reconstitueer elke injectieflacon Rytelo volgens de hieronder aangegeven sterkte en instructies:
  - *Rytelo-injectieflacons met 47 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*  
Injecteer 1,8 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) direct op het gelyofiliseerde poeder voor een te leveren volume van 1,5 ml. De uiteindelijke concentratie van de gereconstitueerde oplossing zal 31,4 mg/ml per injectieflacon zijn.
  - *Rytelo-injectieflacons met 188 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*  
Injecteer 6,3 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) direct op het gelyofiliseerde poeder voor een te leveren volume van 6,0 ml. De uiteindelijke concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 31,4 mg/ml per injectieflacon.

Elke injectieflacon bevat een overvulling om vloeistofverlies tijdens de bereiding en extractie van de gereconstitueerde oplossing te compenseren, wat resulteert in de hierboven gespecificeerde eindconcentratie van 31,4 mg/ml.

- Zwenk elke injectieflacon voorzichtig om schuimvorming te voorkomen, totdat het poeder volledig gereconstitueerd is (niet langer dan 15 minuten). Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing vóór verdunning visueel op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing in elke injectieflacon moet eruitzien als een heldere tot licht troebele oplossing, die in essentie vrij is van zichtbare verontreinigingen en/of deeltjes. Niet gebruiken als er verkleuringen of deeltjes aanwezig zijn.
- Gebruik de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk om de verdunde oplossing van Rytelo in de infuuszak te bereiden.

### Verdunning

- Bereken het volume van de gereconstitueerde oplossing dat nodig is voor de patiënt op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Lichaamsgewicht (kg)} \times \text{dosis (7,1 mg/kg, tenzij dosisverlaging tot 5,6 mg/kg of 4,4 mg/kg gerechtvaardigd is)}}{31,4 \text{ mg/ml (concentratie van gereconstitueerde oplossing)}}$$

- Voeg aan een 500ml-infuuszak met natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) het vereiste volume gereconstitueerde oplossing in de infuuszak toe. Gooi overtollige vloeistof weg die in de injectieflacon(s) is achtergebleven en niet nodig is om de vereiste dosis te verkrijgen.
- Keer de infuuszak minstens 5 keer voorzichtig om zodat de gereconstitueerde oplossing goed gemengd wordt. Schud de infuuszak niet vóór toediening.

### Bewaren van verdunde oplossing

- Gebruik binnen 48 uur wanneer gekoeld bewaard bij 2 °C tot 8 °C (omvat de totale tijd vanaf het moment van reconstitutie tot voltooiing van de infusie).
- Gebruik binnen 18 uur wanneer bewaard bij kamertemperatuur van 20 °C tot 25 °C (omvat de totale tijd vanaf het moment van reconstitutie tot voltooiing van de infusie).
- De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 48 uur bij 2 °C tot 8 °C of gedurende 18 uur bij 20 °C tot 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### Wijze van toediening

- Dien de verdunde oplossing toe als een intraveneuze infusie gedurende 2 uur (d.w.z. 250 ml/uur). Niet toedienen als een intraveneuze push of bolus.
- Voor verlaagde infusiesnelheden die nodig kunnen zijn vanwege infusiegerelateerde reacties, zie hieronder en raadpleeg rubriek 4.2, tabel 3, van de SmPC.

### Aanpassingen in de toedieningssnelheid voor infusiegerelateerde reacties

Bijwerking	Ernstgraad <sup>a</sup>	Voorval	Wijziging van de behandeling
Infusiegerelateerde reacties (zie SmPC rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 2 of 3	Eerste en tweede	<ul style="list-style-type: none"><li>• Onderbreek de infusie totdat de bijwerkingen zijn verdwenen of de intensiteit van de bijwerkingen is afgenomen tot graad 1<sup>a</sup></li><li>• Start de infusie opnieuw met 50% van de infusiesnelheid van vóór de bijwerkingen (d.w.z. 125 ml/uur)</li></ul>

<sup>a</sup> Graad 1: licht; graad 2: matig; graad 3: ernstig

#### Verwijdering

- Geen speciale vereisten voor verwijdering. Ongebruikte geneesmiddelen en afvalmateriaal moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden afgevoerd.