▼ 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 ansprachen 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 50×10^9 /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	• Aufschub der Behandlung, bis die Thrombozyten einen Wert von ≥ 50×10^9 /l erreicht haben • Wiederaufnahme mit derselben Dosis
		Zum 2. und 3. Mal	• Aufschub der Behandlung, bis die Thrombozyten einen Wert von ≥ 50×10^9 /l erreicht haben • Wiederaufnahme bei der nächstniedrigeren Dosisstufe
	Grad 4	Erstmalig und zum 2. Mal	• Aufschub der Behandlung, bis die Thrombozyten einen Wert von ≥ 50×10^9 /l erreicht haben • Wiederaufnahme bei der nächstniedrigeren Dosisstufe
Neutropenie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 3	Erstmalig	• Aufschub der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl ≥ $1,0 \times 10^9$ /l ist • Wiederaufnahme mit derselben Dosis
		Zum 2. und 3. Mal	• Aufschub der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl ≥ $1,0 \times 10^9$ /l erreicht hat • Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosisstufe
	Grad 4	Erstmalig und zum 2. Mal	• Aufschub der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl ≥ $1,0 \times 10^9$ /l erreicht hat • Wiederaufnahme mit 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	• 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	• 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	• 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	• Aufschub der Behandlung, bis die Nebenwirkungen Grad 1[b] oder den Ausgangswert erreicht haben • Wiederaufnahme mit 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 ≤ 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 abzubrechen (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) ≥ 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

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 75×10^9 /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 der16 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 (%) 95-%-KI für die Ansprechrate (%)[b]	36 (30,5) (22,4; 39,7)	6 (10,0) (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 (%) 95-%-KI für die Ansprechrate (%)[b]	30 (25,4) (17,9; 34,3)	2 (3,3) (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 (≤ 6 bzw. > 6 Einheiten Erythrozyten) und IPSS-Risikogruppe (Niedrigrisiko).

Die mediane Dauer der Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen über ≥ 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 ≥ 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 µg/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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 ≤ ULN und AST > ULN, oder Gesamtbilirubin > 1× bis 1,5× ULN (Grad 1) und jegliche AST), 17 Teilnehmer hatten mäßig abnorme Leberfunktionswerte (Gesamtbilirubin > 1,5× bis 3× ULN (Grad 2) und jegliche AST) und 2 Teilnehmer hatten stark abnorme Leberfunktionswerte (Gesamtbilirubin > 3× 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, Teleangiektasien) 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 Organogenesephase 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 Bördelkappe 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 Bördelkappe aus Aluminium mit einer königsblauen 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.

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

- 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

November 2026
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

1 Durchstechflasche zu 47 mg
1 Durchstechflasche zu 188 mg

13. KONTAKTADRESSE

Geron Netherlands B.V.
La Guardiaweg 58
1043 DJ Amsterdam
Niederlande
E-Mail: medinfo-intl@geron.com
Deutschland Tel: 0800 4007080
Österreich Tel: 0800 017941