

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Reblozyl 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Reblozyl 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Reblozyl 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 25 mg luspatercept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 50 mg luspatercept.

Reblozyl 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 75 mg luspatercept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 50 mg luspatercept.

Luspatercept fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Hvidt til offwhite frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reblozyl er indiceret til behandling af voksne med transfusionsafhængig anæmi, der skyldes myelodysplastiske syndromer (MDS) med meget lav, lav og intermediær risiko (se pkt. 5.1).

Reblozyl er indiceret til voksne til behandling af anæmi, der skyldes transfusionsafhængig og ikke-transfusionsafhængig beta-talassæmi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hæmatologiske sygdomme.

Dosering

Før hver administration af Reblozyl skal patientens hæmoglobin-niveau (Hb) vurderes. I tilfælde af, at en transfusion af røde blodlegemer (RBC) foretages før dosering, skal Hb-niveauet inden transfusionen tages i betragtning i forbindelse med dosering.

Den anbefalede startdosis af Reblozyl er 1 mg/kg administreret én gang hver 3. uge.

- *Myelodysplastiske syndromer*

Det anbefalede ønskede Hb-koncentrationsinterval er mellem 10 g/dl og 12 g/dl. Dosisøgning ved utilstrækkeligt respons er angivet nedenfor.

Tabel 1: Dosisøgning ved utilstrækkeligt respons

Dosis på 1 mg/kg	Dosisøgning
Hvis en patient efter mindst 2 på hinanden følgende doser på 1 mg/kg: - ikke er RBC-transfusionsfri, eller - ikke når Hb-koncentration på ≥ 10 g/dl og Hb-stigningen er < 1 g/dl	Dosis bør øges til 1,33 mg/kg
Dosis på 1,33 mg/kg	Dosisøgning
Hvis en patient efter mindst 2 på hinanden følgende doser på 1,33 mg/kg: - ikke er RBC-transfusionsfri, eller - ikke når Hb-koncentration på ≥ 10 g/dl og Hb-stigningen er < 1 g/dl	Dosis bør øges til 1,75 mg/kg

Dosisøgningen skal ikke ske oftere end hver 6. uge (2 administrationer) og bør ikke overstige den maksimale dosis på 1,75 mg/kg hver 3. uge. Dosis bør ikke øges umiddelbart efter en dosisudsættelse.

For patienter med et Hb-niveau før dosering på > 9 g/dl, og som endnu ikke har opnået transfusionsuafhængighed, kan en dosisøgning overvejes baseret på lægens skøn; risikoen for, at Hb stiger over målgrænsen med samtidig transfusion, kan ikke udelukkes.

Hvis en patient taber respons (dvs. transfusionsuafhængig), skal dosen øges med ét dosisniveau (se tabel 2).

- Transfusionsafhængig β -talassæmi*

Hos patienter, der ikke opnår et respons, defineret som en reduktion i RBC-transfusionsbyrden på mindst en tredjedel efter ≥ 2 på hinanden følgende doser (6 uger), ved startdosen på 1 mg/kg, kan dosen øges til 1,25 mg/kg. Dosen bør ikke øges til mere end den maksimale dosis på 1,25 mg/kg hver 3. uge.

Hvis en patient taber respons (hvis RBC-transfusionsbyrden øges igen efter en indledende respons), skal dosen øges med ét dosisniveau (se tabel 3).

- Ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi*

Hos patienter, der ikke opnår eller opretholder et respons, defineret som en stigning fra *baseline* i Hb før dosering på ≥ 1 g/dl, efter 2 på hinanden følgende doser (6 uger) ved det samme dosisniveau (uden transfusioner, dvs. mindst 3 uger efter den sidste transfusion) bør dosen øges med ét dosisniveau (se tabel 3). Dosen bør ikke overstige den maksimale dosis på 1,25 mg/kg hver 3. uge.

Øgning til næste dosisniveau

Øgning til næste dosisniveau baseret på aktuel dosis er angivet nedenfor.

Tabel 2: Øgning til næste dosisniveau for MDS

Aktuel dosis	Øget dosis
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabel 3: Øgning til næste dosisniveau for β -talassæmi

Aktuel dosis	Øget dosis
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Gælder kun for ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi.

Dosisreduktion og dosisudsættelse

I tilfælde af en stigning i Hb på > 2 g/dl inden for 3 uger uden transfusion sammenlignet med Hb-værdien ved forudgående dosis bør dosen af Reblozyl reduceres med ét dosisniveau.

Hvis Hb er ≥ 12 g/dl uden transfusion i mindst 3 uger, skal dosen udsættes, indtil Hb er ≤ 11 g/dl. Hvis der også er en samtidig hurtig stigning i Hb fra Hb-værdien ved forudgående dosis (> 2 g/dl inden for 3 uger uden transfusion), bør dosisreduktion ét trin nedad overvejes efter dosisudsættelsen.

Dosen bør ikke reduceres til under 0,8 mg/kg (for MDS eller transfusionsafhængig β -talassæmi) og under 0,6 mg/kg (for ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi).

Reduceret dosis under behandling med luspatercept er angivet nedenfor.

Tabel 4: Reduceret dosis for MDS

Aktuel dosis	Reduceret dosis
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabel 5: Reduceret dosis for β -talassæmi

Aktuel dosis	Reduceret dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Gælder kun for ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi.

Dosisændringer som følge af bivirkninger

Instruktioner vedrørende dosisafbrydelser eller -reduktioner for luspatercept behandlingsrelaterede bivirkninger er anført i tabel 6.

Tabel 6: Instruktioner vedrørende dosisændringer

Behandlingsrelaterede bivirkninger*	Dosisinstruktioner
Grad 2 bivirkninger (se pkt. 4.8), herunder grad 2 hypertension (se pkt. 4.4 og 4.8)	- Afbryd behandlingen - Genoptag med forudgående dosis, når bivirkningen er forbedret eller er vendt tilbage til <i>baseline</i>
Grad ≥ 3 hypertension (se pkt. 4.4 and 4.8)	- Afbryd behandlingen - Genoptag med reduceret dosis, når blodtrykket er kontrolleret, i henhold til dosisreduktionsvejledningen

Behandlingsrelaterede bivirkninger*	Dosisinstruktioner
Andre vedvarende grad ≥ 3 bivirkninger (se pkt. 4.8)	• Afbryd behandlingen • Genoptag med forudgående dosis eller med reduceret dosis, når bivirkningen er forbedret eller er vendt tilbage til <i>baseline</i>, i henhold til dosisreduktionsvejledningen
Ekstramedullære hæmatopoietiske (EMH) masser, der forårsager alvorlige komplikationer (se pkt. 4.4 og 4.8)	• Seponér behandlingen

* Grad 1: let; Grad 2: moderat; Grad 3: svær og Grad 4: livstruende.

Glemte doser

I tilfælde af en glemt eller udskudt planlagt behandlingsadministration skal patienten have administreret Reblozyl så hurtigt som muligt, og dosering skal fortsættes som ordineret med mindst 3 uger mellem doserne.

Patienter, der oplever tab af kliniske fordele

Hvis patienter oplever et tab af respons på Reblozyl, skal årsagsfaktorerne (f.eks. en blødningshændelse) vurderes. Hvis typiske årsager til tab af et hæmatologisk respons er blevet udelukket, skal en dosisøgning overvejes, som det er beskrevet ovenfor for den respektive behandlingsindikation (se tabel 2 og tabel 3).

Seponering

Reblozyl skal seponeres, hvis patienterne ikke oplever en reduktion i transfusionsbyrde (for patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi) eller en stigning fra *baseline* i Hb uden transfusioner (for patienter med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi), eller et fald i transfusionsbyrden, herunder ingen øgning i forhold til *baseline*-Hb (for patienter med MDS), efter 9 ugers behandling (3 doser) ved den maksimale dosis, hvis der ikke kan findes nogen alternative forklaringer på udeblevet respons (f.eks. blødning, operation, andre samtidige sygdomme), eller hvis der på noget tidspunkt forekommer uacceptabel toksicitet.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for justering af startdosen for Reblozyl (se pkt. 5.2). Der foreligger begrænsede data for patienter ≥ 60 år med β -talassæmi.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere startdosen hos patienter med total bilirubin (BIL) $>$ den øvre normalgrænse (ULN) og/eller alaninaminotransferase (ALT) eller aspartataminotransferase (AST) $< 3 \times$ ULN (se pkt. 5.2).

På grund af manglende data kan der ikke gives nogen specifik dosisanbefaling for patienter med ALT eller AST $\geq 3 \times$ ULN eller leverskade CTCAE grad ≥ 3 (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere startdosen hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (individuelt estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] 30 til 89 ml/min).

Ingen specifik dosisanbefaling kan gives for patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (individuel eGFR < 30 ml/min) på grund af manglende kliniske data (se pkt. 5.2). Der er blevet observeret, at patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* har en højere eksponering (se pkt. 5.2). Disse patienter skal overvåges nøje for bivirkninger og der bør foretages dosisjusteringer i overensstemmelse hermed (se tabel 6).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Reblozyl hos den pædiatriske population til indikationen myelodysplastiske syndromer, eller hos pædiatriske patienter under 6 år i β -talassæmi. Reblozyls sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 6 år til under 18 år er endnu ikke klarlagt i forbindelse med β -talassæmi. For non-kliniske data, se pkt. 5.3.

Administration

Til subkutan anvendelse.

Efter rekonstitution skal Reblozyl-opløsning injiceres subkutan i overarmen, låret eller abdomen. Det nøjagtige totale doseringsvolumen af den rekonstituerede opløsning, som er nødvendig for patienten, skal beregnes og langsomt trækkes op i en sprøjte fra enkelt dosis hætteglasset(sene).

Det anbefalede maksimale volumen lægemiddel pr. injektionssted er 1,2 ml. Hvis der kræves mere end 1,2 ml, skal det samlede volumen opdeles i lige store separate volumener til injektion og administreres på forskellige steder med samme anatomiske lokalitet, men på hver sin side af kroppen.

Hvis det er nødvendigt med flere injektioner, skal der anvendes en ny sprøjte og kanyler til hver subkutan injektion. Der skal højst administreres én dosis fra et hætteglas.

Hvis Reblozyl-opløsningen er blevet nedkølet efter rekonstitution, skal den tages ud af køleskabet 15-30 minutter før injektionen for at lade den få stuetemperatur. Det vil gøre injektionen mere behagelig.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Patienter, der har behov for behandling for at kontrollere væksten af EMH-masser (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Tromboemboliske hændelser

Hos patienter med β -talassæmi blev tromboemboliske hændelser rapporteret hos 3,6 % (8/223) af patienterne, der blev behandlet med luspatercept i den dobbeltblindede fase af det pivotale studie med transfusionsafhængige patienter og hos 0,7 % (1/134) af patienterne under den åbne fase af det pivotale studie med ikke-transfusionsafhængige patienter. Rapporterede tromboemboliske hændelser omfattede dyb venetrombose (DVT), portal venetrombose, lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og overfladisk trombophlebitis (se pkt. 4.8). Alle patienter med tromboemboliske hændelser fik foretaget en splenektomi og havde mindst én risikofaktor for udvikling af tromboemboliske hændelser mere (f.eks. anamnese med trombocytose eller samtidig anvendelse af hormonsubstitutionsbehandling). Forekomsten af tromboemboliske hændelser var ikke korreleret med forhøjede Hb-niveauer. Den potentielle fordel ved behandling

med luspatercept skal afvejes mod den mulige risiko for tromboemboliske hændelser hos patienter med β -talassæmi med en splenektomi og andre risikofaktorer for udvikling af tromboemboliske hændelser. Tromboprophylakse i henhold til gældende kliniske retningslinjer bør overvejes hos patienter med β -talassæmi med højere risiko.

Hos patienter med MDS blev tromboemboliske hændelser rapporteret hos 3,9 % (13/335) af patienterne, der blev behandlet med luspatercept. Rapporterede tromboemboliske hændelser omfattede cerebral iskæmi og cerebrovaskulære hændelser hos 1,2 % (4/335) af patienterne. Alle tromboemboliske hændelser forekom hos patienter med signifikante risikofaktorer (atrieflimren, slagtilfælde eller hjertesvigt og perifer vaskulær sygdom) og var ikke korreleret med forhøjet Hb, trombocyt-niveauer eller hypertension.

Ekstramedullære hæmatopoietiske masser

Hos transfusionsafhængige β -talassæmi-patienter blev ekstramedullære hæmatopoietiske (EMH) masser observeret hos 3,2 % (10/315) af patienterne, der blev behandlet med luspatercept, i det pivotale studie og i det længerevarende opfølgningsstudie. Symptomer på rygmærskompression, som følge af EMH-masser, forekom hos 1,9 % (6/315) af patienterne, der blev behandlet med luspatercept (se pkt. 4.8).

Hos ikke-transfusionsafhængige β -talassæmi-patienter blev EMH-masser observeret hos 6,3 % (6/96) af patienterne, der blev behandlet med luspatercept, i det pivotale studie. Rygmærskompression, som følge af EMH-masser, forekom hos 1 % (1/96) af patienterne, der blev behandlet med luspatercept. Under studiets åbne fase blev der observeret EMH-masser hos yderligere 2 patienter, således at det samlede antal var 8/134 (6 %) af patienterne (se pkt. 4.8).

Patienter med EMH-masser kan opleve forværring af disse masser og komplikationer under behandlingen. Tegn og symptomer kan variere afhængig af anatomisk lokalitet. Patienterne bør overvåges ved initiering og under behandling for symptomer og tegn eller komplikationer som resultat af EMH-masser, og bør behandles i henhold til gældende kliniske retningslinjer. Behandling med luspatercept skal seponeres i tilfælde af alvorlige komplikationer, som følge af EMH-masser.

Forhøjet blodtryk

I MDS og β -talassæmi pivotale studier havde patienter, der blev behandlet med luspatercept, en gennemsnitlig stigning i systolisk og diastolisk blodtryk på op til 5 mmHg fra *baseline* (se pkt. 4.8).

Der blev observeret en øget forekomst af hypertension i løbet af de første 12 behandlingsmåneder hos patienter med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (se pkt. 4.8).

Behandlingen må kun initieres, hvis blodtrykket er tilstrækkeligt kontrolleret. Blodtrykket skal overvåges før hver behandling med luspatercept. Det kan være nødvendigt at justere eller udsætte dosis af luspatercept og patienterne bør behandles for hypertension i henhold til gældende kliniske retningslinjer (se tabel 6 under pkt. 4.2). Den potentielle fordel ved behandling med Reblozyl bør revurderes i tilfælde af vedvarende hypertension eller forværring af præeksisterende hypertension.

Traumatisk fraktur

Hos transfusionsafhængige β -talassæmi-patienter blev traumatiske frakturer observeret hos 0,4 % (1/223) af patienterne, der blev behandlet med luspatercept.

Hos ikke-transfusionsafhængige β -talassæmi-patienter blev traumatiske frakturer observeret hos 8,3 % (8/96) af patienterne, der blev behandlet med luspatercept. Patienterne bør informeres om risikoen for traumatisk fraktur.

Hjælpesoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat 80-indhold

Dette lægemiddel indeholder 0,1 mg polysorbat 80 i hvert 25 mg/hætteglas eller 0,3 mg polysorbat 80 i hvert 75 mg/hætteglas, hvilket svarer til 0,2 mg/ml. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle kliniske interaktionsstudier. Samtidig anvendelse af jernkelerende stoffer havde ingen indvirkning på luspatercepts farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Reblozyl og i op til 3 måneder efter den sidste dosis. Før behandlingen med Reblozyl påbegyndes, skal der udføres en graviditetstest hos kvinder i den fødedygtige alder, og patientkortet skal udleveres.

Graviditet

Behandling med Reblozyl bør ikke påbegyndes, hvis kvinden er gravid (se pkt. 4.3). Der er ingen data fra anvendelse af Reblozyl til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Reblozyl er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3). Hvis en patient bliver gravid, skal Reblozyl seponeres.

Amning

Det er ukendt, om luspatercept/metabolitter udskilles i human mælk. Luspatercept blev detekteret i mælk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Eftersom bivirkninger i forbindelse med luspatercept ikke er kendt hos nyfødte/spædbørn, skal det besluttes, om amning skal ophøre under behandlingen med Reblozyl og i 3 måneder efter den sidste dosis, eller om behandlingen med Reblozyl skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Effekten af luspatercept på menneskers fertilitet er ukendt. Baseret på data fra dyr, kan luspatercept kompromittere kvinders fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Reblozyl har mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Reaktionsevnen under udførelsen af disse opgaver kan blive forringet på grund af risiko for træthed, vertigo, svimmelhed eller synkope (se pkt. 4.8). Derfor skal patienterne rådes til at udvise forsigtighed, indtil det er afklaret, om det påvirker deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

- *Myelodysplastiske syndromer*

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der får Reblozyl (mindst 15 % af patienterne) var træthed, diarré, kvalme, asteni, svimmelhed, perifert ødem og rygsmerter. De mest almindeligt rapporterede grad ≥ 3 bivirkninger (mindst 2 % af patienterne) omfattede hændelser med hypertension (12,5 %), synkope (3,6 %), dyspnø (2,7 %), træthed (2,4 %) og trombocytopeni (2,4 %). De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger (mindst 1 % af patienterne) var urinvejsinfektion (1,8 %), dyspnø (1,5 %) og rygsmerter (1,2 %).

Asteni, træthed, kvalme, diarré, hypertension, dyspnø, svimmelhed og hovedpine forekom hyppigere i løbet af de første 3 behandlingsmåneder.

Seponering af behandlingen på grund af en bivirkning forekom hos 10,1 % af patienterne, der blev behandlet med luspatercept. Den mest almindelige årsag til seponering af behandlingen i luspatercept-behandlingsgruppen, var progression af underliggende MDS.

Dosisudsættelser på grund af Hb ≥ 12 g/dl før dosering forekom hos 24,3 % af patienterne, som blev behandlet med luspatercept.

- *Transfusionsafhængig β -talassæmi*

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der får Reblozyl (mindst 15 % af patienterne) var hovedpine, knoglesmerter og artralgi. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger af grad ≥ 3 var hyperurikæmi. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger omfattede tromboemboliske hændelser af dyb venetrombose, iskæmisk slagtilfælde portal venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.4).

Knoglesmerter, asteni, træthed, svimmelhed og hovedpine forekom hyppigere i løbet af de første 3 behandlingsmåneder.

Seponering af behandlingen på grund af en bivirkning forekom hos 2,6 % af patienterne, der blev behandlet med luspatercept. Bivirkningerne, der førte til seponering af behandlingen i luspatercept-behandlingsgruppen, var artralgi, rygsmerter, knoglesmerter og hovedpine.

- *Ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi*

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der får Reblozyl (mindst 15 % af patienterne) var knoglesmerter, hovedpine, artralgi, rygsmerter, præhypertension og hypertension. Den hyppigst rapporterede af grad ≥ 3 og den mest alvorlige rapporterede bivirkning (mindst 2 % af patienterne) var traumatisk fraktur. Rygmarvskompression, som følge af EMH-masser, forekom hos 1 % af patienterne.

Knoglesmerter, rygsmerter, øvre luftvejsinfektion, artralgi, hovedpine og præhypertension forekom hyppigere i løbet af de første 3 behandlingsmåneder.

Hovedparten af bivirkningerne var ikke-alvorlige og krævede ikke seponering. Seponering af behandlingen på grund af en bivirkning forekom hos 3,1 % af patienterne, der blev behandlet med luspatercept. Bivirkningerne, der førte til seponering af behandlingen var rygmarvskompression, ekstramedullær hæmatopoiese og artralgi.

Tabel over bivirkninger

Den højeste hyppighed af hver bivirkning, som blev observeret og rapporteret hos patienter i de pivotale studier i forbindelse med MDS, β -talassæmi og det længerevarende opfølgningsstudie er vist i tabel 7 nedenfor. Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og

foretrukket term. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 7: Bivirkninger hos patienter behandlet med Reblozyl i forbindelse med MDS og/eller β -talassæmi i de fire pivotale studier

Systemorganklasse	Foretrukket term	Hyppighed (alle grader) for MDS	Hyppighed (alle grader) for β -talassæmi
Infektioner og parasitære sygdomme	Bronkitis	Almindelig	Almindelig ^a
	Urinvejsinfektion	Meget almindelig	Almindelig ^a
	Luftvejsinfektion	Almindelig	
	Øvre luftvejsinfektion	Almindelig	Meget almindelig ^a
	Influenza	Almindelig	Meget almindelig
Blod og lymfesystem	Ekstramedullær hæmatopoiese ^{VI}	Ikke kendt ^{VII}	Almindelig
	Trombocytopeni	Almindelig	
Immunsystemet	Overfølsomhed ^{I, VI}	Almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig
	Dehydrering	Almindelig	
	Nedsat appetit	Almindelig	
	Elektrolytubalance ^{IX}	Meget almindelig	
Psyriske forstyrrelser	Insomni	Almindelig	Meget almindelig ^b
	Angst	Almindelig	Almindelig
	Irritabilitet		Almindelig
	Forvirring	Almindelig	
Nervesystemet	Svimmelhed	Meget almindelig	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig
	Migræne		Almindelig ^b
	Rygmarvskompression ^{VI}		Almindelig
	Synkope/præsynkope	Almindelig	Almindelig ^a
Øre og labyrint	Vertigo/vertigo i stående stilling	Almindelig	Almindelig ^a
Hjerte	Atrieflimren	Almindelig	
	Hjertesvigt	Almindelig	

Systemorganklasse	Foretrukket term	Hyppighed (alle grader) for MDS	Hyppighed (alle grader) for β-talassæmi
Vaskulære sygdomme	Præhypertension		Meget almindelig ^b
	Hypertension ^{II, VI}	Meget almindelig	Meget almindelig
	Takykardi	Almindelig	
	Tromboemboliske hændelser ^{IV, VI}	Almindelig	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Meget almindelig	
	Epistaksis	Almindelig	Almindelig ^b
	Dyspnø ^{VI, II}	Meget almindelig	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter	Almindelig	Meget almindelig ^b
	Ubehag i maven	Almindelig	
	Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig ^a
	Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Hyperhidrose	Almindelig	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmertter	Meget almindelig	Meget almindelig
	Artralgi ^{VI}	Almindelig	Meget almindelig
	Knoglesmerter ^{VI}	Almindelig	Meget almindelig
	Myalgi	Almindelig	
	Muskelsvaghed	Almindelig	
Nyrer og urinveje	Proteinuri		Almindelig ^b
	Albuminuri		Almindelig ^b
	Nyreskade ^X	Almindelig	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke-kardielle brystsmerter	Almindelig	
	Influenzalignende sygdom	Almindelig	
	Træthed	Meget almindelig	Meget almindelig ^a
	Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig
	Reaktioner på injektionsstedet ^{III, VI}	Almindelig	Almindelig
	Perifert ødem	Meget almindelig	

Systemorganklasse	Foretrukket term	Hyppighed (alle grader) for MDS	Hyppighed (alle grader) for β -talassæmi
Undersøgelser	Forhøjet alaninaminotransferase	Almindelig	Almindelig ^V
	Forhøjet aspartataminotransferase	Almindelig	Meget almindelig ^V
	Forhøjet bilirubin i blodet	Almindelig	Meget almindelig ^V
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Almindelig	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Traumatisk fraktur ^{VI}		Almindelig ^b

De fire pivotale studier er ACE-536-MDS-001 (ESA refraktær eller -intolerant MDS), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusionsafhængig β -talassæmi) og ACE-536-B-THAL-002 (ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi).

^I Overfølsomhed omfatter øjenlågsødem, lægemiddeloverfølsomhed, hævelser i ansigtet, periorbitalt ødem, ansigtsødem, angioødem, hævede læber, medicinudslæt.

^{II} Hypertension omfatter essentiel hypertension, hypertension og hypertensiv krise.

^{III} Reaktionen på injektionsstedet omfatter erytem på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet og udslæt på injektionsstedet.

^{IV} Tromboemboliske hændelser omfatter dyb venetrombose, portal venetrombose, iskæmisk slagtilfælde og lungeemboli.

^V Hyppighed er baseret på laboratorieværdier af alle grader.

^{VI} Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

^{VII} Kun rapporteret efter markedsføring.

^{VIII} Dyspnø omfatter funktionsdyspnø for ACE-536-MDS-002.

^{IX} Elektrolytubalance omfatter forstyrrelser i knogle-, calcium-, magnesium- og fosforstofskiftet og elektrolyt- og væskebalanceforhold.

^X Bivirkninger omfatter lignende/grupperede termer.

^a Bivirkninger observeret i det transfusionsafhængige β -talassæmi-studie ACE-536-B-THAL-001.

^b Bivirkninger observeret i det ikke-transfusionsafhængige β -talassæmi-studie ACE-536-B-THAL-002.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Knoglesmerter

Knoglesmerter blev rapporteret hos 2,4 % af MDS-patienterne, der blev behandlet med luspatercept, hvor alle hændelser var af grad 1-2.

Knoglesmerter blev rapporteret hos 19,7 % af patienterne med transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 8,3 %), hvor de fleste hændelser (41/44) var af grad 1-2, og 3 hændelser var af grad 3. Én af de 44 hændelser var alvorlig, og 1 hændelse førte til seponering af behandlingen. Knoglesmerter var mest almindeligt i de første 3 måneder (16,6 %) sammenlignet med måned 4-6 (3,7 %).

Knoglesmerter blev rapporteret hos 36,5 % af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 6,1 %), hvor de fleste hændelser (32/35) var af grad 1-2, og 3 hændelser var af grad 3. Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af knoglesmerter.

Artralgi

Artralgi blev rapporteret hos 7,2 % af MDS-patienterne, der blev behandlet med luspatercept, hvor 0,6 % af hændelserne var af $\geq$ grad 3.

Artralgi blev rapporteret hos 19,3 % af patienterne med transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 11,9 %), og medførte seponering af behandlingen hos 2 patienter (0,9 %).

Artralgi blev rapporteret hos 29,2 % af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 14,3 %), hvor de fleste hændelser (26/28) var af grad 1-2, og 2 hændelser var af grad 3. Artralgi medførte seponering af behandlingen hos 1 patient (1 %).

Hypertension

MDS- og β -talassæmi-patienter, der blev behandlet med luspatercept, havde en gennemsnitlig stigning i systolisk og diastolisk blodtryk på op til 5 mmHg fra *baseline*. Dette blev ikke observeret hos patienter, der fik placebo.

Hypertension-hændelser blev rapporteret hos 12,5 % af MDS-patienterne, der blev behandlet med luspatercept (placebo 9,2 %). Grad 3 hypertension-hændelser blev rapporteret hos 25/335 patienter (7,5 %), der blev behandlet med luspatercept (placebo 3,9 %).

Hypertension blev rapporteret hos 19,8 % af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 2 %). De fleste hændelser (16/19) var af grad 1-2, med 3 hændelser af grad 3 (3,1 %), hos patienterne, der blev behandlet med luspatercept (placebo 0 %). Der blev observeret en øget forekomst af hypertension i løbet af de første 8-12 behandlingsmåneder hos patienter med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept. Se pkt. 4.4.

Der blev rapporteret hypertension hos 8,1 % af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 2,8 %). Se pkt. 4.4. Der blev rapporteret hændelser af grad 3 hos 4 patienter (1,8 %), der blev behandlet med luspatercept (placebo 0 %).

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner omfattede øjenlågsødem, lægemiddeloverfølsomhed, hævelser i ansigtet, periorbitalt ødem, ansigtsødem, angioødem, hævede læber, medicinudslæt.

Overfølsomhedsreaktioner blev rapporteret hos 4,6 % af MDS-patienterne (placebo 2,6 %), hvor alle hændelser var af grad 1-2 hos patienter, der blev behandlet med luspatercept.

Der forekom ansigtsødem hos 3,1 % af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi (placebo 0 %).

Overfølsomhedsreaktioner blev rapporteret hos 4,5 % af patienterne med transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 1,8 %), hvor alle hændelser var af grad 1-2. Overfølsomhed førte til seponering af behandlingen hos 1 patient (0,4%).

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet omfattede erytem på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet og udslæt på injektionsstedet.

Der blev rapporteret reaktioner på injektionsstedet hos 3,6 % af MDS-patienterne.

Der blev rapporteret reaktioner på injektionsstedet hos 2,2 % af patienterne med transfusionsafhængig β -talassæmi (placebo 1,8 %), hvor alle hændelser var af grad 1, og ingen førte til seponering af behandlingen.

Der blev rapporteret reaktioner på injektionsstedet hos 5,2 % af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi (placebo 0 %), hvor alle hændelser var af grad 1, og ingen førte til seponering af behandlingen.

Tromboemboliske hændelser

Tromboemboliske hændelser omfattede dyb venetrombose, portal venetrombose, iskæmisk slagtilfælde og lungeemboli.

Der blev rapporteret tromboemboliske hændelser hos 3,9 % af MDS-patienterne (placebo 3,9 %). Rapporterede tromboemboliske hændelser omfattede cerebral iskæmi og cerebrovaskulære hændelser hos 1,2 % af patienterne. Alle tromboemboliske hændelser forekom hos patienter med signifikante risikofaktorer (atrieflimren, slagtilfælde eller hjertesvigt og perifer vaskulær sygdom) og var ikke korreleret med forhøjet Hb, trombocyt-niveauer eller hypertension. Se pkt. 4.4.

Tromboemboliske hændelser forekom hos 3,6 % af patienterne med transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 0,9 %).

Trombolisk hændelse (overfladisk trombophlebitis) forekom hos 0,7 % af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi i den åbne fase af det pivotale studie.

Alle tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos patienter, som havde fået foretaget en splenektomi og havde mindst én risikofaktor mere. Se pkt. 4.4.

Ekstramedullære hæmatopoietiske masser

Der forekom EMH-masser hos 10/315 (3,2 %) af patienterne med transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 0 %). 5 hændelser var grad 1-2, 4 hændelser var grad 3 og 1 hændelse var grad 4. 3 patienter seponerede behandlingen på grund af EMH-masser. Se pkt. 4.4.

Der forekom EMH-masser hos 6/96 (6,3 %) af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, der blev behandlet med luspatercept (placebo 2 %). De fleste (5/6) tilfælde var grad 2 og 1 tilfælde var grad 1. 1 patient seponerede behandlingen på grund af EMH-masser. Under studiets åbne fase blev der observeret EMH-masser hos yderligere 2 patienter, således at det samlede antal var 8/134 (6 %) af patienterne. De fleste (7/8) var grad 1-2 og håndterbare med klinisk standardpraksis. Hos 6/8 patienter fortsatte behandlingen med luspatercept efter hændelsen indtrådte. Se pkt. 4.4.

EMH-masser kan også forekomme efter forlænget behandling med luspatercept (dvs. efter 96 uger).

Rygmarvskompression

Rygmarvskompression eller -symptomer, som følge af EMH-masser, forekom hos 6/315 (1,9 %) af patienterne med transfusionsafhængig β -talassæmi, der fik luspatercept (placebo 0 %). 4 patienter seponerede behandlingen på grund af grad ≥ 3 symptomer på rygmarvskompression.

Rygmarvskompression, som følge af EMH-masser, forekom hos 1/96 (1 %) af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi med EMH-masser i anamnesen, der fik luspatercept (placebo 0 %). Denne patient seponerede behandlingen på grund af grad 4 rygmarvskompression. Se pkt. 4.4.

Traumatisk fraktur

Der forekom traumatisk fraktur hos 1 (0,4 %) af patienterne med transfusionsafhængig β -talassæmi, der fik luspatercept (placebo 0 %).

Der forekom traumatisk fraktur hos 8 (8,3 %) af patienterne med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, der fik luspatercept (placebo 2%), hvor der blev rapporteret hændelser af grad ≥ 3 hos 4 patienter (4,2 %), der blev behandlet med luspatercept, og hos 1 patient (2 %), der fik placebo.

Immunogenicitet

I kliniske studier med MDS viste en analyse af 395 MDS-patienter, som blev behandlet med luspatercept, og som kunne evalueres for tilstedeværelsen af anti-luspatercept-antistoffer, at 36

(9,1 %) af patienterne testede positive for anti-luspatercept-antistoffer, der blev udviklet under behandlingen, herunder 18 (4,6 %) af patienterne, som havde neutraliserende antistoffer mod luspatercept.

I kliniske studier med patienter med transfusionsafhængig og ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi viste en analyse af 380 patienter med β -talassæmi, som blev behandlet med luspatercept, og som kunne evalueres for tilstedeværelsen af anti-luspatercept-antistoffer, at 7 (1,84 %) patienter testede positive for anti-luspatercept-antistoffer, der blev udviklet under behandlingen, herunder 5 (1,3 %) af patienterne, som havde neutraliserende antistoffer mod luspatercept.

Serumkoncentrationen af luspatercept havde en tendens til at falde ved tilstedeværelse af anti-luspatercept-antistoffer. Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige systemiske overfølsomhedsreaktioner hos patienter med anti-luspatercept-antistoffer. Der var ingen forbindelse mellem overfølsomhedsreaktioner eller reaktioner på injektionsstedet og tilstedeværelse af anti-luspatercept-antistoffer. Patienter med anti-luspatercept-antistoffer, der blev udviklet under behandlingen, havde større sandsynlighed for at rapportere en alvorlig behandlingsrelateret bivirkning (69,4 % [25/36] for anti-luspatercept-antistof-positive patienter vs. 45,7 % [164/359] for anti-luspatercept-antistof-negative patienter) eller en grad 3 eller 4 behandlingsrelateret bivirkning (77,8 % [28/36] for anti-luspatercept-antistof-positive patienter vs. 56,8 % [204/359] for anti-luspatercept-antistof-negative patienter) sammenlignet med patienter uden anti-luspatercept-antistoffer i puljen med transfusionsafhængig MDS.

Andre særlige populationer

MDS-patienter uden ringsideroblast (RS-)

Patienter uden ringsideroblast (RS-) har større sandsynlighed for at opleve alvorlige bivirkninger, grad 5 behandlingsrelaterede bivirkninger, bivirkninger der fører til seponering af lægemidlet, eller dosisreduktion sammenlignet med patienter med ringsideroblast (RS+). I ACE-536-MDS-002-studiet udviste patienter uden ringsideroblast (RS-) højere forekomst af nogle bivirkninger sammenlignet med patienter med ringsideroblast (RS+) i begge behandlingsarme. Ved sammenligning af RS-undergrupper i luspatercept-armen forekom asteni, kvalme, opkastning, dyspnø, hoste, tromboemboliske hændelser, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase og trombocytopeni hyppigere i RS-undergruppen.

MDS-patienter med mutationsstatus ikke-muteret SF3B1

Patienter med mutationsstatus ikke-muteret SF3B1 har større sandsynlighed for at opleve grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede bivirkninger, alvorlige bivirkninger, grad 5 behandlingsrelaterede bivirkninger, bivirkninger der fører til seponering af lægemidlet, dosisreduktion samt dosisafbrydelse sammenlignet med patienter med mutationsstatus muteret SF3B1. Kendte bivirkninger af luspatercept med en hyppighed på ≥ 3 % højere i undergruppen med ikke-muteret SF3B1 i luspatercept-armen omfattede opkastning, dyspnø og hypertension.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med luspatercept kan forårsage en stigning i Hb-værdier over det ønskede niveau. I tilfælde af en overdosis skal behandling med luspatercept udsættes, indtil Hb er ≤ 11 g/dl.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Præparater mod anæmi, andre præparater mod anæmi, ATC-kode: B03XA06.

Virkningsmekanisme

Luspatercept, et erythroid-modnende middel, er et rekombinant fusionsprotein, som binder udvalgte transformerende vækstfaktor- β (TGF- β) ligander tilhørende overfamilien. Luspatercept hæmmer Smad2/3-signalering ved at binde til specifikke endogene ligander (f.eks. GDF-11, aktivin B), hvilket medfører erythroid-modning via ekspansion og differentiering af erythroid-forstadier i det sidste udviklingsstadium (normoblaste) i knoglemarven, hvorved der genoprettes effektiv erythropoiesis. Smad2/3-signaleringen er unormalt høj i sygdomsmodeller karakteriseret ved ineffektiv erythropoiesis, dvs. ved MDS og β -talassæmi, og i knoglemarven hos MDS-patienter.

Somatiske mutationer hos MDS-patienter

Luspatercept udviste klinisk effekt og var favorabelt i forhold til epoetin alfa på tværs af multiple genomiske mutationer, der hyppigt observeres ved lavrisiko-MDS med undtagelse af CBL-genmutation.

Klinisk virkning og sikkerhed

- *Myelodysplastiske syndromer*

Virkningen og sikkerheden af luspatercept blev evalueret i et multicenter, randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret fase 3-studie, COMMANDS (ACE-536-MDS-002), der sammenlignede luspatercept vs. epoetin alfa hos patienter med anæmi som følge af *International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R) med meget lav, lav eller intermediær risiko MDS eller med myelodysplastisk/myeloproliferativ neoplasme med ringsideoblaste og trombocytose (MDS/MPN RS-T) hos ESA-naive patienter (med endogent sEPO-niveauer på < 500 E/l), som kræver transfusion af røde blodlegemer. For at kunne indgå i studiet var det påkrævet, at patienterne havde fået bekræftet 2 til 6 RBC-enheder/8 uger i mindst 8 uger umiddelbart forud for randomiseringen. Patienter med MDS med deletionen 5q (del5q) blev ekskluderet fra studiet.

Patienterne blev behandlet i mindst 24 uger, medmindre patienten oplevede uacceptable toksiciteter, trak samtykket tilbage eller opfyldte andre kriterier for seponering af behandlingen. Behandlingen fortsatte efter uge 24, når der sås en klinisk fordel (defineret som en transfusionsreduktion på ≥ 2 pRBC-enheder/8 uger sammenlignet med *baseline*) og fravær af sygdomsprogression. Baseret på udfaldet af disse resultater fik patienterne enten seponeret behandlingen og indtrådte i opfølgningsperioden efter behandlingen eller fortsatte den åbne behandling (med luspatercept eller epoetin alfa), så længe ovenstående kriterier fortsat var opfyldt eller indtil patienten oplevede uacceptable toksiciteter, trak samtykket tilbage eller opfyldte andre kriterier for seponering af behandlingen.

I alt 363 patienter blev randomiseret til at modtage luspatercept (N = 182) eller epoetin alfa (N = 181) i doser på henholdsvis 1 mg/kg hver 3. uge eller 450 E/kg hver uge. Randomisering blev stratificeret efter RBC-transfusionsbyrde, RS-status og endogent serum-erythropoietin (sEPO)-niveau ved *baseline*. Det var tilladt at foretage 2 dosisniveau-stigninger for luspatercept (til 1,33 mg/kg og til 1,75 mg/kg). Doserne blev fastholdt og efterfølgende reduceret ved bivirkninger, reduceret hvis hæmoglobinet steg med ≥ 2 g/dl i forhold til den foregående cyklus, og fastholdt hvis hæmoglobin var ≥ 12 g/dl før dosering. Alle patienter fik den bedste understøttende behandling (*best supportive care*, BSC), som omfattede RBC-transfusioner, anvendelse af antibiotisk behandling, antiviral behandling og behandling mod svamp samt

ernæringsmæssig støtte, efter behov. BSC i dette studie ekskluderede brug af ESA'er uden for studiebehandlingen. De vigtigste sygdomskaraktistika ved *baseline* hos patienter med MDS i ACE-536-MDS-002-studiet er vist i tabel 8.

Tabel 8: *Baseline*-demografi og -sygdomskaraktistika hos patienter med MDS i ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Demografi		
Alder^a (år) Median (min., maks.)	74 (46;93)	74 (31; 91)
Alderskategorier, n (%)		
≤ 64 år	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 år	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Køn, n (%)		
Mand	109 (59,9)	92 (50,8)
Kvinde	73 (40,1)	89 (49,2)
Race, n (%)		
Asiatisk	19 (10,4)	25 (13,8)
Sort	2 (1,1)	0
Hvid	146 (80,2)	143 (79)
Ikke indsamlet eller rapporteret	15 (8,2)	13 (7,2)
Sygdomskaraktistika		
Hb (g/dl), n (%)^b Median (min., maks.)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Tid siden oprindelig MDS-diagnose (måneder)^c Median	7,97	5,13
Kategorier for EPO i serum (E/l), n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Median EPO i serum	77,245	85,370
Serum-ferritin (µg/l) Median (min., maks.)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
<i>Baseline</i> transfusionsbyrde/8 uger (pRBC-enheder), n (%)		
< 4 enheder	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 enheder	64 (35,2)	70 (38,7)
MDS-klassifikation WHO 2016 ved <i>baseline</i>, n (%)		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Mangler	0	1 (0,6)
IPSS-R-klassificering risikokategori, n (%)		
Meget lav	16 (8,8)	17 (9,4)
Lav	130 (71,4)	133 (73,5)
Intermediær	34 (18,7)	29 (16,0)
Andet/mangler	2 (1,1)	2 (1,1)

	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Ringsideroblast-status (pr. WHO-kriterier), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Mangler	0	1 (0,6)
SF3B1-mutationsstatus, n (%)		
Muteret	114 (62,6)	101 (55,8)
Ikke-muteret	65 (35,7)	72 (39,8)
Mangler	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hæmoglobin; IPSS-R = *International Prognostic Scoring System-Revised*; MDS-SLD = MDS med enkeltlineær dysplasi; MDS-MLD = MDS med multiliner dysplasi; MDS-RS-SLD = MDS med ringsideroblaster med enkeltlineær dysplasi; MDS-RS-MLD = MDS med ringsideroblaster med multiliner dysplasi; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastisk/myeloproliferativ neoplasme med ringsideroblaster og trombocytose; RS+ = med ringsideroblaster; RS- = uden ringsideroblaster; SF3B1 = Splicing Factor 3B Subunit 1A MDS-mutation

^a Alder blev beregnet ud fra datoen for underskrivelse af informeret samtykke.

^b Efter anvendelse af 14/3-dages reglen (kun Hb-værdier, der er målt mindst 14 dage efter en transfusion, kan anvendes, medmindre der er en anden transfusion inden for 3 dage efter Hb-vurderingen. Hvis der forekommer transfusion inden for 3 dage efter Hb-vurderingen, vil den værdi blive anvendt, selvom den er taget < 14 dage efter den foregående transfusion) er *baseline*-Hb-værdien (virkning) defineret som den laveste Hb-værdi fra det centrale eller lokale laboratorie, eller Hb før transfusion fra transfusionsjournaler, der er inden for 35 dage før den første dosis af studielægemidlet, hvis det var tilgængeligt.

^c Antallet af måneder fra datoen for den oprindelige diagnose til datoen for informeret samtykke.

^d EPO ved *baseline* blev defineret som den højeste EPO-værdi inden for 35 dage før den første dosis studielægemiddel.

^e Opsamlet over 8 uger før randomisering.

Virkningsresultaterne er opsummeret herunder.

Tabel 9: Virkningsresultater hos MDS-patienter i ACE-536-MDS-002

Table 2. Virkningsresultater hos MDS-patienter (ACE 556 MDS-002)

Endepunkt	Luspatercept (N = 182)	Placebo (N = 181)
Primært endepunkt		
• RBC-TI i 12 uger med tilhørende samtidig gennemsnitlig Hb-stigning på $\geq 1,5$ g/dl (uge 1-24)		
Antal respondenter (responsrate %)	110 (60,4)	63 (34,8)
(95 % CI)	(52,9; 67,6)	(27,9; 42,2)
Almindelig risikoforskel (95 % CI)	25,4 (15,8; 35,0)	
p-værdi	< 0,0001	
Odds-ratio (95 % CI) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Sekundære endepunkter		
• HI-E pr. IWG ≥ 8 uger (uge 1-24)^b		
Antal respondenter (responsrate %)	135 (74,2)	96 (53,0)
(95 % CI)	(67,2; 80,4)	(45,5; 60,5)
Almindelig risikoforskel (95 % CI) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-værdi	< 0,0001	
Odds-ratio (95 % CI) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	

Endepunkt	Luspatercept (N = 182)	Placebo (N = 181)
• RBC-TI i 24 uger (uge 1-24)		
Antal respondenter (responsrate %) (95 % CI)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Almindelig risikoforskel (95 % CI) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-værdi	0,0003	
Odds-ratio (95 % CI) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI i ≥ 24 uger (uge 1-48)	163	167
Antal respondenter (responsrate %) (95 % CI)	99 (60,7) (52,8; 68,3)	66 (39,5) (32,1; 47,4)
Almindelig risikoforskel (95 % CI) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-værdi	< 0,0001 ^c	
Odds-ratio (95 % CI) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = hæmoglobin; RBC = transfusion af røde blodlegemer

^a Baseret på en CMH-test stratificeret til RBC-transfusionsbyrde ved *baseline* (< 4, ≥ pRBC-enheder), RS-status (RS+, RS-) og sEPO-niveau (≤ 200, > 200 U/l). 1-sidet p-værdi er anført.

^b HI-E = hæmatologisk forbedring – erythroid. Andelen af patienter, som opfyldte HI-E-kriterierne ifølge International Working Group (IWG) 2006, hvor kriterierne blev opfyldt i en sammenhængende periode på 56 dage i løbet af den angivne behandlingsperiode. For patienter med en RBC-transfusionsbyrde på ≥ 4 enheder/8 uger ved *baseline*, blev HI-E defineret som en reduktion i RBC-transfusion på mindst 4 enheder/8 uger. For patienter ved *baseline* med en RBC-transfusionsbyrde på < 4 enheder/8 uger, blev HI-E defineret som en gennemsnitlig stigning i Hb på ≥ 1,5 g/dl i 8 uger ved fravær af RBC-transfusioner.

^c Nominel p-værdi

Behandlingseffekten af luspatercept på RBC-TI ≥ 12 uger og Hb-stigning på ≥ 1,5 g/dl var højere end med epoetin alfa på tværs af alle klinisk relevante *baseline*-demografiske undergrupper og de fleste sygdomskaraktéristiske undergrupper, undtagen hos patienter uden ringsideroblaster, hvor behandlingseffekten af luspatercept var sammenlignelig med epoetin alfa.

- *Myelodysplastiske syndromer hos ESA-refraktære eller -intolerante patienter*
Virksomheden og sikkerheden af luspatercept blev evalueret i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, MEDALIST (ACE-536-MDS-001), hos voksne patienter med anæmi, der kræver transfusioner af røde blodlegemer (≥ 2 portioner/8 uger) ifølge IPSS-R med meget lav, lav eller intermediær risiko, som har MDS-ringsideroblaster (≥ 15%). Patienter med MDS med deletionen del5q-MDS eller uden ringsideroblaster (RS-) var ikke inkluderet i studiet. Der blev krævet, at patienterne enten tidligere havde fået behandling med ESA med utilstrækkelig respons, at de var ikke-egne til ESA'er (bedømt til at have ringe sandsynlighed for respons ved behandlingen med ESA med serum-erythropoietin (EPO) > 200 U/l) eller var intolerante over for behandling med ESA.

Patienter i begge studiearme blev behandlet i 24 uger og fortsatte derefter med behandlingen, hvis de havde udvist klinisk fordel og fravær af sygdomsprogression. Studiet blev afblindet for analyser, da alle patienter mindst havde modtaget 48 ugers behandling eller seponeret behandling.

I alt 229 patienter blev randomiseret til at modtage luspatercept 1 mg/kg (N = 153) eller placebo (N = 76) subkutan hver 3. uge. I alt 128 (83,7 %) og 68 (89,5 %) af patienterne, der fik henholdsvis luspatercept og placebo, fuldførte behandlingen, der varede i 24 uger. I alt 78 (51 %) og 12 (15,8 %) af patienterne, der fik henholdsvis luspatercept og placebo, fuldførte

behandlingen, der varede i 48 uger. Dosistitrering op til 1,75 mg/kg var tilladt. Dosis kunne blive forsinket eller reduceret afhængigt af Hb-niveau. Alle patienter var egnede til at modtage den bedste understøttende behandling (*best supportive care*, BSC), som omfattede transfusioner af røde blodlegemer, jernkelerende stoffer, anvendelse af antibiotisk behandling, antiviral behandling og behandling mod svamp samt ernæringsmæssig støtte, efter behov. De vigtigste sygdomskaraktistika ved *baseline* hos patienter med MDS i ACE-536-MDS-001-studiet er vist i tabel 10.

Tabel 10: *Baseline*-demografi og -sygdomskaraktistika hos MDS-patienter med < 5 % knoglemarvsblaster i ACE-536-MDS-001-studiet

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Demografi		
Alder^a (år) Median (min., maks.)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
Alderskategorier, n (%)		
≤ 64 år	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 år	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Køn, n (%)		
Mand	94 (61,4)	50 (65,8)
Kvinde	59 (38,6)	26 (34,2)
Race, n (%)		
Sort	1 (0,7)	0 (0,0)
Hvid	107 (69,9)	51 (67,1)
Ikke indsamlet eller rapporteret	44 (28,8)	24 (31,6)
Andet	1 (0,7)	1 (1,3)
Sygdomskaraktistika		
Kategorier for EPO i serum (E/l)^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 til 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Mangler	1 (0,7)	0
Serum-ferritin (µg/l) Median (min., maks.)	1089,2 (64; 5.968)	1122,1 (165; 5.849)
IPSS-R-klassificering risikokategori, n (%)		
Meget lav	18 (11,8)	6 (7,9)
Lav	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediær	25 (16,3)	13 (17,1)
Andet	1 (0,7)	0
RBC-transfusionsbyrde/8 uger^c ved <i>baseline</i>, n (%)		
≥ 6 enheder	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 og < 8 enheder	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 og < 12 enheder	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 enheder	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 enheder	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 og < 6 enheder	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 enheder	46 (30,1)	20 (26,3)

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Hb^d (g/dl) Median (min, maks.)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
SF3B1, n (%)		
Muteret	149 (92,2)	65 (85,5)
Ikke-muteret	12 (7,8)	10 (13,2)
Mangler	0	1 (1,3)

EPO = erythropoietin; Hb = hæmoglobin; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised

^a Alder blev beregnet ud fra datoen for underskrivelse af informeret samtykke.

^b EPO ved *baseline* blev defineret som den højeste EPO-værdi inden for 35 dage efter den første dosis studielægemiddel.

^c Opsamlet over 16 uger før randomisering.

^d *Baseline*-Hb blev defineret som den sidste værdi målt på eller før datoen for den første dosis af studielægemidlet (IP). Efter anvendelse af 14/3-dages regel blev *baseline*-Hb defineret som den laveste Hb-værdi, der var inden for 35 dage efter eller før den første dosis af IP.

Virkningsresultaterne er opsummeret herunder.

Tabel 11: Virkningsresultater hos MDS-patienter i ACE-536-MDS-001-studiet

Endepunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Primært endepunkt		
• RBC-TI ≥ 8 uger (uge 1-24) Antal respondenter (responsrate %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Almindelig risikoforskel i responsrate (95 % CI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Odds-ratio (95 % CI) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-værdi ^a	< 0,0001	
Sekundære endepunkter		
• RBC-TI ≥ 12 uger (uge 1-24) Antal respondenter (responsrate %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Almindelig risikoforskel i responsrate (95 % CI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Odds-ratio (95 % CI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-værdi ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 uger (uge 1-48) Antal respondenter (responsrate %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Almindelig risikoforskel i responsrate (95 % CI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Odds-ratio (95 % CI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-værdi ^a	0,0003	
Transfusionshændelsesfrekvens^c		
• Uge 1-24 Interval-transfusionshyppighed (95 % CI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relativ risiko vs. placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• Uge 25-48 Interval-transfusionshyppighed (95 % CI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relativ risiko vs. placebo	0,72 (0,60; 0,86)	

Endepunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
RBC-Transfusionsenheder^c		
• Uge 1-24		
Transfusionsbyrde ved <i>baseline</i> < 6 enheder/8 uger		
LS-middelværdi (SE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
95 % CI for LS-middelværdi	6,0; 8,3	11,1; 14,4
Forskel i LS-middelværdi (SE) (luspatercept vs. placebo)	-5,6 (1,01)	
95 % CI for gennemsnitlig LS-forskel	-7,6; -3,6	
Transfusionsbyrde ved <i>baseline</i> ≥ 6 enheder/8 uger		
LS-middelværdi (SE)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
95 % CI for LS-middelværdi	17,1; 20,8	21,1; 26,4
Forskel i LS-middelværdi (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,8 (1,62)	
95 % CI for forskel i LS-middelværdi	-8,0; -1,6	
• Uge 25-48		
Transfusionsbyrde ved <i>baseline</i> < 6 enheder/8 uger		
LS-middelværdi (SE)	7,5 (0,57)	11,8(0,82)
95 % CI for LS-middelværdi	6,3; 8,6	10,1; 13,4
Forskel i LS-middelværdi (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,3 (1,00)	
95 % CI for forskel i LS-middelværdi	-6,3; -2,3	
Transfusionsbyrde ved <i>baseline</i> ≥ 6 enheder/8 uger		
LS-middelværdi (SE)	19,6 (1,13)	22,9 (1,60)
95 % CI for LS-middelværdi	17,4; 21,9	19,7; 26,0
Forskel i LS-middelværdi (SE) (luspatercept vs. placebo)	-3,3 (1,96)	
95 % CI for forskel i LS-middelværdi	-7,1; 0,6	

RBC-TI: RBC Transfusionsuafhængig; CI: konfidensinterval; CMH = *Cochran-Mantel-Haenszel*

^a CMH-test stratificeret til gennemsnitlig transfusionsbyrde ved *baseline* (≥ 6 enheder vs. < 6 enheder pr. 8 uger), og IPSS-R-score (meget lav eller lav vs. intermediær) ved *baseline*.

^b Efter besøget i uge 25 til sygdomsvurdering, seponerede de patienter, der ikke længere drog fordel, behandling; nogle enkelte placebopatienter bidrog med data til evaluering på et senere tidspunkt sammenlignet med luspatercept (hhv. N = 12 vs. N = 78).

^c Post-hoc-analyse ved hjælp af *baseline*-udledning.

En behandlingseffekt til fordel for luspatercept over placebo blev observeret i de fleste undergrupper, der blev analyseret under anvendelse af transfusionsuafhængighed ≥ 12 uger (i uge 1 til uge 24), inklusive patienter med højt endogent EPO-niveau (200-500 enheder/l) ved *baseline* (23,3 % vs. 0 %, eksplorativ analyse).

Der er kun begrænsede data tilgængelige for gruppen med transfusionsbyrde på ≥ 8 enheder/8 uger. Sikkerhed og virkning er ikke blevet fastlagt hos patienter med en transfusionsbyrde på > 12 enheder/8 uger.

Tabel 12: Eksplorative virkningsresultater hos patienter med MDS i ACE-536-MDS-001-studiet

Endepunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
• Uge 1-24		
Antal respondenter (responsrate %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95 % CI)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Reduktion af RBC-transfusion med 4 enheder/8 uger, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Gennemsnitlig stigning i Hb på $\geq 1,5$ g/dl i 8 uger, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Uge 1-48		
Antal respondenter (responsrate %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95 % CI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Reduktion af RBC-transfusion med 4 enheder/8 uger, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Gennemsnitlig stigning i Hb på $\geq 1,5$ g/dl i 8 uger, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i serum-ferritin middelværdi med udledning ved <i>baseline</i> (ITT-population)		
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i serum-ferritin middelværdi i løbet af uge 9 til og med 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b		
LS-middelværdi (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95 % CI for LS-middelværdi	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Behandlingssammenligning (luspatercept vs. placebo)^c		
Forskel i LS-middelværdi (SE)	-180,1 (65,81)	
95 % CI for forskel i LS-middelværdi	-309,8; -50,4	

Hb = hæmoglobin

^a mHI-E = modificeret hæmatologiske forbedring – erythroid. Andelen af patienter, som opfyldte HI-E-kriterierne ifølge International Working Group (IWG) 2006, hvor kriterierne blev opfyldt i en sammenhængende periode på 56 dage i løbet af den angivne behandlingsperiode. For patienter ved *baseline* med en RBC-transfusionsbyrde på ≥ 4 enheder/8 uger, blev mHI-E defineret som en reduktion i RBC-transfusion på mindst 4 enheder/8 uger. For patienter ved *baseline* med en RBC-transfusionsbyrde på < 4 enheder/8 uger, blev mHI-E defineret som en gennemsnitlig stigning i Hb på $\geq 1,5$ g/dl i 8 uger ved fravær af RBC-transfusioner

^b Hvis patienten ikke havde en serum-ferritin-værdi, der lå inden for det designerede post-baseline-interval, udledes serum-ferritin af baseline-værdien.

^c Analyse af kovarians blev anvendt til at sammenligne behandlingsforskellen mellem grupper (inklusive nominel p-værdi), med ændringen i serum-ferritin som den afhængige variabel, behandlingsgruppe (2 niveauer) som en faktor og *baseline* serum-ferritin-værdi som kovariater, stratificeret efter gennemsnitligt RBC-transfusionskrav ved *baseline* (≥ 6 enheder vs. < 6 enheder RBC pr. 8 uger) og IPSS-R (meget lav eller lav vs. intermedier) ved *baseline*.

Den mediane varighed af den længste periode med RBC-transfusionsuafhængighed (RBC-TI) blandt respondenter i luspatercept-behandlingsgruppen var 30,6 uger.

I alt 62,1 % (36/58) af luspatercept-responderne, som opnåede RBC-TI i ≥ 8 uger fra uge 1-24, havde 2 eller flere episoder med RBC-TI på analysetidspunktet.

- *Transfusionsafhængig β -talassæmi*

Virksomheden og sikkerheden af luspatercept blev evalueret i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), hos voksne patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi-associeret anæmi, der kræver RBC-transfusioner (6-20 RBC-enheder/24 uger) uden en transfusionsfri periode på > 35 dage i den pågældende periode.

Patienter i både luspatercept- og placebo-grupperne blev behandlet i mindst 48 op og til 96 uger. Efter afblinding kunne patienter, som fik placebo, krydse over til luspatercept.

I alt 336 voksne patienter blev randomiseret til at modtage luspatercept 1 mg/kg (N = 224) eller placebo (N = 112) subkutant hver 3. uge. Dosistitrering til 1,25 mg/kg var tilladt. Dosis kunne blive forsinket eller reduceret afhængigt af Hb-niveau. Alle patienter var egnede til at modtage BSC, hvilket omfattede RBC-transfusioner, jernkelerende midler, brug af antibiotisk behandling, antiviral behandling og behandling mod svamp samt ernæringsmæssig støtte efter behov. Studiet ekskluderede patienter med Hb S/ β -talassæmi eller alfa (α)-talassæmi eller patienter, som havde større organskader (leversygdom, hjertesygdom, lungesygdom, nyreinsufficiens). Patienter med nylig DVT eller slagtilfælde eller nylig brug af ESA, eller som have modtaget immunsupprimerende behandling eller behandling mod hydroxyurea, blev også udelukket. De vigtigste sygdomskaraktistika ved *baseline* hos patienter med β -talassæmi i ACE-536-B-THAL-001-studiet er vist i tabel 13.

Tabel 13: *Baseline*-demografi og- sygdomskaraktistika hos patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi i ACE-536-B-THAL-001-studiet

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Demografi		
Alder (år) Median (min.; maks.)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Alderskategorier, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 til ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Køn, n (%)		
Mand	92 (41,1)	49 (43,8)
Kvinde	132 (58,9)	63 (56,3)
Race, n (%)		
Asiatisk	81 (36,2)	36 (32,1)
Sort	1 (0,4)	0
Hvid	122 (54,5)	60 (53,6)
Ikke indsamlet eller rapporteret	5 (2,2)	5 (4,5)
Andet	15 (6,7)	11 (9,8)
Sygdomskaraktistika		
Hb-tærskelværdi^a inden transfusion, 12 ugers indkørsel (g/dl) Median (min., maks.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Transfusionsbyrde ved <i>baseline</i> 12 uger Median (min., maks.) (enheder/12 uger) (uge -12 til dag 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
Gruppering af β-talassæmi efter genmutation, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Mangler ^b	1 (0,4)	0

^a Tærskelværdi 12 uger inden transfusion blev defineret som gennemsnittet af alle dokumenterede Hb-værdier inden transfusion for en patient i de 12 uger før cyklus 1 dag 1.

^b Kategorien "Mangler" omfatter patienter i populationen, som ikke havde resultater for de angivne parametre.

Studiet blev afblindet for analyser, da alle patienterne havde modtaget mindst 48 ugers behandling eller fik seponeret behandlingen.

Virkningsresultaterne er opsummeret herunder.

Tabel 14: Virkningsresultater hos patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi i ACE-536-B-THAL-001-studiet

Endepunkt	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Primært endepunkt		
Reduktion på ≥ 33 % i forhold til <i>baseline</i> i RBC-transfusionsbyrde med en reduktion på mindst 2 enheder i 12 på hinanden følgende uger sammenlignet med 12-ugers intervallet før behandling		
Uge 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Forskel i andele (95 % CI) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p-værdi ^b	< 0,0001	
Sekundære endepunkter		
Uge 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Forskel i andele (95 % CI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-værdi ^b	< 0,0001	
Reduktion på ≥ 50 % i forhold til <i>baseline</i> i RBC-transfusionsbyrde med en reduktion på mindst 2 enheder i 12 på hinanden følgende uger sammenlignet med 12-ugers intervallet før behandling		
Uge 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Forskel i andele (95 % CI) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-værdi ^b	0,0402	
Uge 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Forskel i andele (95 % CI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-værdi ^b	0,0017	

CI: konfidensinterval.

^a Forskel i proportioner (luspatercept + BSC – placebo + BSC) og 95 % CI'er estimeret fra ubetinget nøjagtig test.

^b P-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel*-test stratificeret efter geografisk region.

Eksplorative fund

Tabel 15: Eksplorative virkningsresultater hos patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi i ACE-536-B-THAL-001-studiet

Endepunkt	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
≥ 33 % reduktion fra <i>baseline</i> i RBC transfusionsbyrde med en reduktion på mindst 2 enheder i 12 på hinanden følgende uger sammenlignet med 12-ugers intervallet i tidligere behandling		
Alle på hinanden følgende perioder på 12 uger*	173 (77,2)	39 (34,8)
Forskel i proportioner (95 % CI) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Alle på hinanden følgende perioder på 24 uger*	116 (51,8)	3 (2,7)
Forskel i proportioner (95 % CI) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50 % reduktion fra <i>baseline</i> i RBC transfusionsbyrde med en reduktion på mindst 2 enheder i 12 på hinanden følgende uger sammenlignet med 12-ugers intervallet i tidligere behandling		
Alle på hinanden følgende perioder på 12 uger*	112 (50,0)	9 (8,0)
Forskel i andele (95 % CI) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Alle på hinanden følgende perioder på 24 uger*	53 (23,7)	1 (0,9)
Forskel i andele (95 % CI) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	

Endepunkt	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Mindste kvadraters (LS) gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i transfusionsbyrde (RBC-enheder/48 uger)		
Uge 1 til uge 48 LS-gennemsnit	-4,69	+1,17
LS-gennemsnit af forskel (luspatercept-placebo) (95 % CI) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Uge 49 til uge 96 LS-gennemsnit	-5,43	+1,80
LS-gennemsnit af forskel (luspatercept-placebo) (95 % CI) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = analyse af kovarians; CI: konfidensinterval.

^a Forskel i proportioner (luspatercept + BSC – placebo + BSC) og 95 % CI'er estimeret ud fra uafhængig nøjagtig test.

^b Estimater er baseret på ANCOVA-modellen med geografiske regioner og *baseline*-transfusionsbyrde som kovariater.

* Placebo-patienter vurderes frem til før overgangen til luspatercept. For de fortløbende analyser ved alle på hinanden følgende perioder på 12/24 uger omfatter luspatercept-behandlingsgruppen ikke placebo-patienter, der overgik til luspatercept.

En reduktion i den gennemsnitlige koncentration af ferritin i serum blev observeret fra *baseline* i luspatercept-gruppen sammenlignet med en stigning i placebo-gruppen ved uge 48 (-235,56 µg/l vs. +107,03 µg/l), hvilket resulterede i en gennemsnitlig behandlingsforskel ud fra mindste kvadraters metoden på -342,59 µg/l (95 % CI: -498,30; -186,87).

I alt 85 % (147/173) af luspatercept-responderter, som fik mindst en 33 % reduktion i transfusionsbyrde i løbet af alle 12 på hinanden følgende uger, fik 2 eller flere episoder med respons på analysetidspunktet.

Ikke-transfusionsafhængig β-talassæmi

Virkningen og sikkerheden af luspatercept blev evalueret i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie, BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), hos voksne patienter med ikke-transfusionsafhængig β-talassæmi–associeret anæmi (Hb-niveau ≤ 10 g/dl).

I alt 145 voksne patienter, der fik RBC-transfusioner (0-5 RBC-enheder i 24-ugers-perioden før randomisering) med et Hb-niveau ved *baseline* på ≤ 10 g/dl (defineret som gennemsnittet af mindst 2 Hb-målinger med ≥ 1 uges mellemrum og inden for 4 uger før randomisering), blev randomiseret til at modtage luspatercept (N = 96) eller placebo (N = 49) subkutant hver 3. uge. Patienterne blev stratificeret ved randomisering baseret på deres Hb-niveau ved *baseline* og deres ikke-transfusionsafhængige β-talassæmi (NTDT) patientrapporterede udfald (PRO; NTDT-PRO) træthed/svaghed (T/W) ugentlige domænescore. Dosistitrering til 1,25 mg/kg var tilladt. Dosis kunne blive forsinket eller reduceret afhængigt af Hb-niveau. I alt fik 53 % patienterne, der fik luspatercept (N = 51), og 92 % af patienterne, som fik placebo (N = 45), deres dosis øget til 1,25 mg/kg inden for den 48 ugers behandlingsperiode. Blandt patienterne, der fik luspatercept, blev 96 % eksponeret i 6 måneder eller længere og 86 % blev eksponeret i 12 måneder eller længere. I alt 89 (92,7 %) patienter, der fik luspatercept, og 35 (71,4 %) patienter, der fik placebo, fuldførte 48 ugers behandling.

Alle patienter var egnede til at modtage BSC, hvilket omfattede RBC-transfusioner, jernkelerende midler, brug af antibiotisk behandling, antiviral behandling og behandling mod svamp samt ernæringsmæssig støtte efter behov. Samtidig behandling for anæmi med blodtransfusioner var tilladt, baseret på lægens skøn, for lave hæmoglobinniveauer, symptomer forbundet med anæmi (f.eks. behandlingskrævende hæmodynamisk eller pulmonal kompromittering) eller komorbiditeter. Studiet ekskluderede patienter med Hb S/β-talassæmi eller alfa (α)-talassæmi eller patienter, som havde større organskader (leversygdom,

hjertesygdom, lungesygdom, nyreinsufficiens), aktiv hepatitis B eller C eller hiv. Patienter med nylig DVT eller slagtilfælde eller nylig brug af ESA, eller som have modtaget immunsupprimerende behandling eller behandling mod hydroxyurea, eller som fik kronisk behandling med antikoagulantia eller havde ukontrolleret hypertension blev også ekskluderet. Kun et begrænset antal patienter med komorbiditeter forbundet med underliggende anæmi, såsom pulmonal hypertension, lever- og nyresygdom og diabetes, blev inkluderet i studiet.

De vigtigste sygdomskaraktistika ved *baseline* hos *Intention-to-treat (ITT)*-populationen med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi i ACE-536-B-THAL-002-studiet er vist i tabel 16.

Tabel 16: *Baseline*-demografi og -sygdomskaraktistika hos patienter med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi i ACE-536-B-THAL-002-studiet

	ITT-population	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Demografi		
Alder (år) Median (min., maks.)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Køn, n (%) Mand Kvinde	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Race, n (%) Asiatisk Hvid Anden	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Sygdomskaraktistika		
β-talassæmi-diagnose, n (%) β -talassæmi HbE/ β -talassæmi β -talassæmi i kombination med α -talassæmi	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
<i>Baseline</i> Hb-niveau^a (g/dl) Median (min., maks.)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Patienter med gennemsnitligt <i>baseline</i> Hb-niveau^a kategori (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
<i>Baseline</i> NTDT-PRO T/W-domænescore^b, n (%) Median (min., maks.)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
<i>Baseline</i> NTDT-PRO T/W-domænescore^b kategori, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
<i>Baseline</i> transfusionsbyrde (enheder/24 uger) Median (min., maks.)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
Splenektomi, n (%) Ja	34 (35,4)	26 (53,1)
MRI-LIC (mg/g dw)^c, n Median (min., maks.)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
MRI-miltvolumen (cm³), n Median (min., maks.)	60 879,9 (276,1; 2.419,0)	22 1.077,0 (276,5; 2.243,0)

	ITT-population	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Brug af ICT ved <i>baseline</i> , n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Baseline serum-ferritin (µg/l)^d Median (min., maks.)	456,5 (30,0; 3.528,0)	360,0 (40,0; 2.265,0)

Hb = hæmoglobin; HbE = hæmoglobin E; ICT = behandling med jernkclering; LIC = jernkoncentration i leveren; maks. = maksimum; min. = minimum; MRI = magnetisk resonans scanning; NTDT-PRO T/W = ikke-transfusionsafhængig β-talassæmi patientrapporteret udfald træthed og svaghed domænescore.

^a Gennemsnit af mindst 2 Hb-værdier foretaget af centrallaboratoriet under screeningsperioden af 28 ugers varighed.

^b *Baseline* defineret som gennemsnit af ikke-manglende NTDT-PRO T/W-domænescore over 7 dage før dosis 1 dag 1.

^c LIC-værdien var enten værdien indsamlet fra den elektroniske Case Report Formular (eCRF) eller værdien afledt af T2*- , R2*- eller R2-parameter afhængigt af hvilke teknikker og software der blev brugt til MRI-LIC-erhvervelse.

^d Gennemsnitlig *baseline* serum-ferritin blev beregnet under de 24 uger ved eller før dosis 1 dag 1. ICT ved *baseline* blev beregnet under de 24 uger ved eller før dosis 1 dag 1.

Virkningsresultaterne er opsummeret herunder.

Tabel 17: Virkningsresultater hos patienter med ikke-transfusionsafhængig β-talassæmi i ACE-536-B-THAL-002-studiet

Endepunkt	ITT-population	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Primært endepunkt Stigning fra <i>baseline</i> ≥ 1 g/dl i gennemsnitlig Hb over et kontinuerligt 12-ugers interval (ved fravær af infusioner)		
• Uge 13-24 Response ^a , n [(%) (95 % CI)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0.0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-værdi ^c	< 0,0001	

CI = konfidensinterval; Hb = hæmoglobin

^a Defineret som antal patienter med ≥ 1 g/dl Hb-stigning ved fravær af RBC-transfusion sammenlignet med *baseline* (dvs. gennemsnittet af ≥ 2 Hb-målinger med ≥ 1 uges mellemrum inden for 4 uger før dosis 1 dag 1).

^b 95 % CI for response (%) blev beregnet ved hjælp af den eksakte Clopper-Pearson-metode.

^c Odds-ratio (luspatercept vs. placebo) med 95 % CI og p-værdi blev beregnet ved hjælp af CMH-test stratificeret til Hb-kategori ved *baseline* (< 8,5 vs. ≥ 8,5 g/dl) og *baseline* NTDT-PRO T/W-domænescore kategori (≥ 3 vs. < 3) defineret ved randomisering som kovariater.

Bemærk: patienter med manglende Hb ved uge 13-24 blev klassificeret som non-respondenter i analysen.

I alt 77,1 % af de patienter, der blev behandlet med luspatercept, opnåede en stigning fra *baseline* på ≥ 1 g/dl i gennemsnitligt Hb over et kontinuerligt 12-ugers interval (ved fravær af transfusioner) (uge 13-24). Denne effekt blev opretholdt hos 57,3 % af patienterne, der nåede frem til uge 144 i behandlingen.

Pædiatrisk population

• Myelodysplastiske syndromer

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Reblozyl i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelodysplastiske syndromer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

• β--talassæmi

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Reblozyl i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ældre end 6 år i β-talassæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Hos raske frivillige og patienter absorberes luspatercept langsomt efter subkutan administration hyppigt med observation af $C_{\max}$ i serum cirka 7 dage efter dosering på tværs af alle dosisniveauer. Populationsfarmakokinetiske (PK) analyser angiver, at absorptionen af luspatercept i kredsløbet er lineært i doseringsområdet for de undersøgte doser, og at absorptionen ikke i væsentlig grad påvirkes af det subkutane injektionssted (overarmen, låret eller abdomen). Variationen i AUC hos den enkelte person var ca. 37 % både hos patienter med β -talassæmi og MDS-patienter.

Fordeling

Ved den anbefalede dosis var det geometriske, gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen 9,56 l hos MDS-patienter og 7,26 l hos patienter med β -talassæmi. Det lille fordelingsvolumen angiver, at luspatercept primært er begrænset til ekstracellulære væsker, hvilket er i overensstemmelse med til dets store molekylmasse.

Biotransformation

Luspatercept forventes at blive kataboliseret til aminosyrer via den generelle proteinnedbrydningsproces.

Elimination

Det forventes ikke, at luspatercept udskilles i urin på grund af dets store molekylmasse som ligger over størrelsesgrænsen for glomerulær filtration. Ved de anbefalede doser var den geometriske, gennemsnitlige tilsyneladende totale clearance 0,47 l/dag for MDS-patienter og 0,44 l/dag for patienter med β -talassæmi. De geometriske, gennemsnitlige halveringstider i serum var ca. 14,1 dage for MDS-patienter og 11 dage for patienter med β -talassæmi.

Linearitet/non-linearitet

Stigningen af luspatercept $C_{\max}$ og AUC i serum er nogenlunde proportional med dosisstigninger fra 0,125 til 1,75 mg/kg. Luspatercept-clearance var uafhængig af dosis eller tid.

Når det administreres hver tredje uge, når koncentrationen af luspatercept i serum *steady state* efter 3 doser med en akkumuleringsratio på ca. 1,5.

Hb-respons

Hos patienter, der fik < 4 enheder RBC-transfusion inden for 8 uger før studiet, var der en forøgelse af Hb inden for 7 dage efter behandlingsstart, og stigningen var korreleret med tidspunktet til opnåelse af luspatercept $C_{\max}$. Den største gennemsnitlige stigning i Hb blev observeret efter den første dosis og yderligere mindre forøgelser blev observeret efter efterfølgende doser. Hb-niveauer vendte tilbage til *baseline*-værdien ca. 6 til 8 uger efter den sidste dosis (0,6 til 1,75 mg/kg). Øget eksponering af luspatercept i serum (AUC) var forbundet med en højere stigning i Hb hos patienter med ESA-refraktær eller -intolerant MDS eller β -talassæmi.

Hos patienter med ikke-transfusionsafhængig β -talassæmi, som havde en *baseline*-transfusionsbyrde på 0 til 5 enheder inden for 24 uger, var øget eksponering af luspatercept i serum (tidsgennemsnitlig AUC) forbundet med en større sandsynlighed for at opnå en stigning i Hb (≥ 1 g/dl eller $\geq 1,5$ g/dl), og en længere varighed af sådanne stigninger i Hb. Serumkoncentrationen af luspatercept, der opnåede 50 % af den maksimale stimulerende effekt på produktionen af Hb, blev estimeret til at være 7,6 μ g/ml.

Særlige populationer

Ældre

Populations-PK-analyse for luspatercept omfattede patienter i alderen fra 27 til 95 og 18 til 71 år for henholdsvis MDS-patienter og β -talassæmi-patienter, med en medianalder på 72,5 år for MDS-patienter og 33 år for patienter med β -talassæmi. Der blev ikke fundet en klinisk signifikant forskel i AUC eller clearance på tværs af aldersgrupper hos MDS-patienter (≤ 64 , 65-74 og ≥ 75 år) eller hos β -talassæmi-patienter (18 til 71 år).

Nedsat leverfunktion

Populations-PK-analysen af luspatercept omfattede patienter med normal leverfunktion (BIL, ALT og AST $\leq$ ULN; N = 62 for β -talassæmi-patienter og N = 311 for MDS-patienter), let nedsat leverfunktion (BIL $> 1 - 1,5 \times$ ULN, og ALT eller AST $>$ ULN; N = 89 for β -talassæmi-patienter og N = 126 for MDS-patienter), moderat nedsat leverfunktion (BIL $> 1,5 - 3 \times$ ULN, alle ALT eller AST; N = 157 for β -talassæmi-patienter og N = 32 for MDS-patienter) eller svært nedsat leverfunktion (BIL $> 3 \times$ ULN, alle ALT eller AST; N = 73 for β -talassæmi-patienter og N = 1 for MDS-patienter), som det er blevet defineret i kriterierne for leverdysfunktion af *National Cancer Institute*. Effekt af kategorier for påvirkning af leverfunktion, forhøjede leverenzym (ALT eller AST, op til $3 \times$ ULN) og forhøjet total BIL ($4 - 246 \mu\text{mol/l}$) på luspatercept clearance blev ikke observeret. Der blev ikke fundet en klinisk signifikant forskel i gennemsnitlig C_{max} ved *steady state* og AUC på tværs af leverfunktionsgrupper. PK-data er utilstrækkelige for patienter med leverenzym (ALT eller AST) $\geq 3 \times$ ULN. Der var ingen tilgængelige PK-data for patienter med levercirrhose (Child-Pugh klasse A, B og C) og der blev ikke udført noget dedikeret studie.

Nedsat nyrefunktion

Populations-PK-analysen af luspatercept omfattede patienter med normal nyrefunktion (individuel eGFR ≥ 90 ml/min; N = 302 for β -talassæmi-patienter og N = 169 for MDS-patienter), let nedsat nyrefunktion (individuel eGFR 60 til 89 ml/min; N = 74 for β -talassæmi-patienter og N = 204 for MDS-patienter) eller moderat nedsat nyrefunktion (individuel eGFR 30 til 59 ml/min; N = 4 for β -talassæmi-patienter og N = 88 for MDS-patienter), som defineret i *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-formlen. Eksponeringen af luspatercept i serum (AUC) ved *steady state* var 24 % til 41 % højere hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion end hos patienter med normal nyrefunktion. PK-data er utilstrækkelige for patienter med svært nedsat nyrefunktion (individuel eGFR < 30 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet.

Andre iboende faktorer

Følgende populationskarakteristika har ingen klinisk signifikant effekt på AUC for luspatercept eller clearance: køn og race (asiatisk vs. hvid).

Følgende sygdomskarakteristika ved *baseline* havde ingen klinisk signifikant effekt på luspatercept-clearance: serumkoncentration af erythropoietin ($2,4 - 1.680$ E/l for β -talassæmi-patienter og $7,80 - 2.920$ E/l for MDS-patienter), RBC-transfusionsbyrde ($0 - 43,4$ Enheder/24 uger), MDS med ringsideroblaster, β -talassæmi-genotype (β^0/β^0 vs. non- β^0/β^0) og splenektomi.

Fordelingsvolumenet og luspatercept-clearance steg med øgning i kropsvægt ($33 - 124$ kg), hvilket understøtter et doseringsregime, der er baseret på kropsvægt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet ved enkeltdosis og gentagne doser

Efter gentagen administration af luspatercept hos rotter omfattede toksiciteter: membranoproliferativ glomerulonefrit; kongestion, nekrose og/eller mineralisering af binyrerne; hepatocellulær vakuolisering og nekrose; mineralisering af kirtel maven og nedsat vægt af hjerte og lunger uden tilknyttede histologiske fund. En klinisk observation af hævede lægge/fødder var bemærket i flere studier med rotter og kaniner (herunder reproduktions- og udviklingstoksicitet). Hos en ung rotte var dette korreleret histopatologisk med ny knogledannelse, fibrose og inflammation. Membranoproliferativ glomerulonefrit blev også set hos aber. Yderligere toksiciteter hos aber omfattede: vaskulær degeneration og inflammatoriske infiltrater i plexus choroideus.

I toksicitetsstudiet af 6 måneders varighed, som var studiet af længst varighed hos aber, var NOAEL (niveauet uden observeret negativ effekt) 0,3 mg/kg (0,3 gange den kliniske eksponering ved 1,75 mg/kg hver 3. uge). En NOAEL-værdi blev ikke identificeret hos rotter og LOAEL (det laveste niveau for observerede negative effekter) hos rotter i studiet af 3 måneders varighed var 1 mg/kg (0,9 gange den kliniske eksponering ved 1,75 mg/kg hver 3. uge).

Carcinogenese og mutagenese

Der er ikke udført carcinogenicitets- eller mutagenicitetsstudier i forbindelse med luspatercept. Hæmatologiske maligniteter blev observeret hos 3 ud af 44 rotter, der blev undersøgt i den højeste dosisgruppe (10 mg/kg) i det endelige toksicitetsstudie med unge rotter. Forekomsten af disse tumorer hos unge dyr er usædvanlig, og en relation til behandlingen med luspatercept kan ikke udelukkes. Ved dosen på 10 mg/kg, hvor tumorer blev observeret, repræsenterer en eksponering, der svarer til en eksponering på ca. 4 gange den estimerede eksponering ved en klinisk dosis på 1,75 mg/kg hver tredje uge.

Ingen andre proliferative eller præneoplastiske læsioner, der kan forbindes med luspatercept, er blevet observeret hos andre arter i andre non-kliniske sikkerhedsstudier, der er udført med luspatercept, herunder studiet hos aber af 6 måneders varighed.

Fertilitet

I et fertilitetsstudie hos rotter reducerede administration af luspatercept til hunner ved højere doser end den aktuelt anbefalede højeste dosis til mennesker det gennemsnitlige antal corpora lutea, implantationer og levedygtige embryoner. Sådanne effekter blev ikke observeret ved eksponering af dyr, der var 1,5 gange den kliniske eksponering. Effekten på fertiliteten hos hunrotter var reversibel efter en restitutionsperiode på 14 uger.

Administration af luspatercept til hanrotter ved doser, der er højere end den aktuelt anbefalede højeste dosis til mennesker, havde ingen negativ indflydelse på hannernes kønsorganer eller på deres evne til at parre sig og producere levedygtige embryoner. Den højeste dosis, der blev testet hos hanrotter, svarede til en eksponering, der er ca. 7 gange højere end den kliniske eksponering.

Embryoføtal udvikling (EFD)

Studier af embryoføtal udviklingstoksicitet (dosisbestemmende og definitive studier) blev udført hos drægtige rotter og kaniner. I definitive studier blev doser på op til 30 mg/kg eller 40 mg/kg hver uge administreret to gange i perioden med organogenese. Luspatercept havde en selektiv toksisk effekt på udviklingen (moder ikke påvirket; foster påvirket) hos rotter og en maternal og føtal toksisk effekt (moder og foster påvirket) hos kaniner. Embryoføtale effekter blev set hos begge arter og omfattede reduktioner i antal levende fostre og føtal kropsvægt samt stigninger i resorptioner, tab efter implantation og skeletale variationer og hos kaninfostringer misdannelser

i ribbenene og ryghvirvlerne. Hos begge arter blev effekterne af luspatercept observeret i EFD-studierne ved den lavest testede dosis på 5 mg/kg, hvilket svarer til en estimeret eksponering hos rotter og kaniner, der er henholdsvis ca. 2,7 og 5,5 gange større end den estimerede kliniske eksponering.

Præ- og postnatal udvikling

I et præ- og postnalt udviklingsstudie med dosisniveauer på 3, 10, eller 30 mg/kg administreret en gang hver 2. uge fra gestationsdag (GD) 6 til postnatal dag (PND) 20, bestod de negative resultater ved alle doser af lavere F₁-kropsvægt hos hvalpe for begge køn ved fødslen, i hele dieperioden og efter afvænning (PND 28); lavere kropsvægte under perioden før parring (uge 1 og 2) hos F₁-hunner (kun negative ved 30 mg/kg/dosis) og lavere kropsvægte hos F₁-hanner før parringen, i parringsperioden og efter parringen samt nyrefund ved mikroskopi hos F₁-hvalpe. Derudover omfatter de negative resultater forsinket kønsmodning hos hanner ved 10 og 30 mg/kg/dosis. Forsinkelsen i vækst og de negative nyrefund hos F₁-generationen udelukkede bestemmelse af en NOAEL-værdi for F₁ generel og udviklingsmæssig toksicitet. Der var dog ingen effekt på adfærdsmæssige indekser, fertilitet eller reproduktive parametre ved noget dosisniveau hos nogen af kønnene. Derfor blev NOAEL-værdien for adfærdsmæssige vurderinger, fertilitet og reproduktiv funktion hos F₁-dyr fastslået til 30 mg/kg/dosis. Luspatercept overføres gennem placenta fra drægtige rotter og kaniner og udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Toksicitet hos unge

I et studie hos unge rotter blev luspatercept administreret fra postnatal dag (PND) 7 til PND 91 ved 0, 1, 3, eller 10 mg/kg. Mange af resultaterne, der er set i toksicitetsstudier af gentagen dosis hos voksne rotter, blev genfundet hos unge rotter. Disse fund omfattede glomerulonefrit i nyren, blødning/kongestion, nekrose og mineralisering af binyrerne, mineralisering af maveslimhinden, lavere vægt af hjertet og hævede lægge/fødder. Luspatercept-relaterede fund, der var unikke for unge rotter, omfattede tubulær atrofi/hypoplasi af den indre nyremarv, forsinkelser i gennemsnitsalderen for kønsmodning hos hanner, effekter på reproduktionseffektiviteten (lavere parringsindekser) og uønskede fald i knoglemineraltæthed hos både han- og hunrotter. Effekterne på reproduktionsevnen blev observeret efter en restitutionsperiode af mere end 3 måneders varighed, hvilket antyder en permanent effekt. Selvom reversibilitet af rørformet atrofi/hypoplasi ikke blev undersøgt, betragtes disse effekter også som irreversible. Bivirkninger på nyrerne og det reproduktive system blev observeret ved klinisk relevante eksponeringsniveauer og blev set ved den laveste testede dosis, og der blev således ikke påvist NOAEL. Derudover blev hæmatologiske maligniteter observeret hos 3 ud af 44 rotter, som blev undersøgt i den højeste dosisgruppe (10 mg/kg). Disse fund betragtes alle som potentielle risici hos pædiatriske patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyremonohydrat (E330)
Natriumcitrat (E331)
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

5 år.

Efter rekonstitution

Når det opbevares i den originale beholder, er den kemiske og fysiske stabilitet af det rekonstituerede lægemiddel blevet påvist i op til 8 timer ved stuetemperatur ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller i op til 24 timer ved $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold inden anvendelsen brugerens ansvar og skal højst være 24 timer ved $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Reblozyl 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

3 ml hætteglas af type I-glas med indre hydrofobisk belægning og lukket med en brombutylgummiprop og en aluminiumsførsegling med aftagelig gul polypropylenhætte.

Reblozyl 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

3 ml hætteglas af type I-glas med en indre hydrofobisk belægning og lukket med en brombutylgummiprop og en aluminiumsførsegling med aftagelig orange polypropylenhætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Reblozyl skal rekonstitueres forsigtigt inden administration. Voldsom omrystning bør undgås.

Rekonstitution af produktet

Reblozyl leveres som et frysetørret pulver til rekonstitution inden brug. Der må kun anvendes vand til injektionsvæsker til rekonstitution af Reblozyl.

Det nødvendige antal Reblozyl hætteglas skal rekonstitueres for at opnå den ønskede dosis. En sprøjte med passende inddelinger skal bruges til rekonstitution for at sikre korrekt dosis.

Nedenstående punkter bør følges ved rekonstitution:

1. Fjern den farvede hætte fra hætteglasset, og aftør toppen med en alkoholserviet.
2. Reblozyl 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Tilsæt 0,68 ml vand til injektionsvæsker til hætteglasset ved hjælp af en sprøjte med passende gradueringer og en kanyle, der styrer flowet henover det frysetørrede pulver.

Lad det stå i et minut. Hver 25 mg enkeltdosis hætteglas vil give mindst 0,5 ml 50 mg/ml luspatercept.

Reblozyl 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Tilsæt 1,6 ml vand til injektionsvæsker til hætteglasset ved hjælp af en sprøjte med passende gradueringer og en kanylen, der styrer flowet henover det frysetørrede pulver. Lad det stå i et minut. Hver 75 mg enkeltdosis hætteglas vil give mindst 1,5 ml 50 mg/ml luspatercept.

3. Kasser kanylen og sprøjten, der blev anvendt til rekonstitution. Anvend dem ikke til subkutan injektion.
4. Hvirvl forsigtigt hætteglasset i cirkelbevægelser i 30 sekunder. Stop bevægelsen og lad hætteglasset stå i opret position i 30 sekunder.
5. Efterse hætteglasset for uopløst pulver i opløsningen. Hvis uopløst pulver observeres, skal trin 4 gentages, indtil pulveret er helt opløst.
6. Vend hætteglasset på hovedet, og hvirvl det forsigtigt i omvendt position i 30 sekunder. Bring hætteglasset tilbage til opret position og lad det stå i 30 sekunder.
7. Gentag trin 6 yderligere syv gange for at sikre fuldstændig rekonstitution af materiale på hætteglassets sider.
8. Efterse den rekonstituerede opløsning visuelt inden administration. Når den er korrekt blandet, er den rekonstituerede Reblozyl-opløsning en farveløs til let gul, klar til let opaliserende opløsning, der er fri for synlige fremmedpartikler. Må ikke anvendes, hvis der observeres uopløst produkt eller fremmedpartikler.
9. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes med det samme, se pkt. 6.3 for opbevaringsforhold.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/20/1452/001
EU/1/20/1452/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juni 2020
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Ave. 6,
Singapore, Singapore 637377
Singapore

Biogen MA Inc.
5000 Davis Dr
Research Triangle Park, NC
27709
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING
OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

En opdateret RMP skal fremsendes senest inden tidsfristen fastsat af CHMP.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Reblozyl i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå aftale med den nationale kompetente myndighed om uddannelsesprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal tilsikre, at sundhedspersonale i alle medlemsstater, hvor Reblozyl markedsføres, som har i sinde at ordinere Reblozyl, får udleveret en informationspakke for sundhedspersonale, som indeholder følgende:

1. Oplysninger om, hvor man kan finde det nyeste produktresumé;
2. Tjekliste for sundhedspersonale;
3. Patientkort (kun for kvinder i den fødedygtige alder).

Tjekliste for sundhedspersonalet

Tjeklisten for sundhedspersonale skal bruges før hver indledende behandling, ved hver administration og derefter med jævne mellemrum, når der gennemføres opfølgning.

Tjeklisten for sundhedspersonale skal indeholde følgende vigtige oplysninger:

- Oplysninger om studier med dyr, der viser luspatercept-reproduktiv og embryo-føtal toksicitet, og er derfor kontraindiceret under graviditet.
- Påmindelse om, at luspatercept er kontraindiceret under graviditet og hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke bruger effektiv prævention.
- Behovet for at rådgive inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter med hensyn til den potentielle teratogene risiko for luspatercept og nødvendige handlinger for at minimere denne risiko.
- Der skal udføres en graviditetstest, og de negative resultater skal verificeres af den ordinerende, inden behandlingen påbegyndes. Denne skal gentages med passende mellemrum.
- Patienter skal bruge højeffektiv prævention under behandlingen med luspatercept.
- Under behandling må kvinder ikke blive gravide. Hvis en kvinde bliver gravid eller ønsker at blive gravid, skal luspatercept seponeres. Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge højeffektiv prævention under behandling med luspatercept og i mindst 3 måneder efter seponering af behandlingen med luspatercept.
- Behovet for rådgivning i tilfælde af graviditet og evaluering af graviditetens udfald.
- Hvis en graviditet forekommer under behandlingen eller inden for 3 måneder efter seponering af behandlingen med luspatercept, skal patienten mindes om, at dette skal rapporteres til sundhedspersonalet, den nationale relevante myndighed og/eller BMS ved at kontakte den lokale e-mailadresse eller besøge hjemmesiden, der er angivet i materialet, uanset hvilke bivirkninger der observeres.

Patientkort (kun til kvinder i den fødedygtige alder)

Patientkortet skal udleveres til kvinder i den fødedygtige alder af sundhedspersonalet ved behandlingsstart. Sundhedspersonalet skal anmode kvinder i den fødedygtige alder om at bekræfte, at de har patientkortet inden hver efterfølgende administration og give dem yderligere kort efter behov.

Patientkortet skal indeholde følgende vigtige information:

- Anvisninger til kvinder i den fødedygtige alder om:
- Behovet for et negativt resultat af graviditetstest inden behandlingen med luspatercept påbegyndes hos kvinder i den fødedygtige alder.
- Behovet for kvinder i den fødedygtige alder om at bruge mindst en højeffektiv præventionsmetode under behandling med luspatercept og i mindst 3 måneder efter seponering.
- Behovet for at underrette lægen om enhver formodet eller bekræftet graviditet, der opstår under og i 3 måneder efter seponering af behandlingen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Reblozyl 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
luspatercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 25 mg luspatercept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 50 mg luspatercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: citronsyremonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), polysorbat 80 (E433), saccharose, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1452/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

REBLOZYL 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Reblozyl 25 mg pulver til injektion
luspatercept
Subkutant

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Reblozyl 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
luspatercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 75 mg luspatercept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 50 mg luspatercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: citronsyremonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), polysorbat 80 (E433), saccharose, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1452/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

REBLOZYL 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Reblozyl 75 mg pulver til injektion
luspatercept
Subkutant

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Reblozyl 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning Reblozyl 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning luspatercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Reblozyl
3. Sådan får du Reblozyl
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Reblozyl indeholder det aktive stof luspatercept. Det anvendes til:

Myelodysplastiske syndromer

Myelodysplastiske syndromer (MDS) er en fællesbetegnelse for flere forskellige blod- og knoglemarvsygdomme.

- De røde blodlegemer bliver unormale og udvikles ikke normalt.
- Patienter kan få en række tegn og symptomer, herunder et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvilket kan kræve transfusion af røde blodlegemer.

Reblozyl anvendes til voksne med anæmi, der er forårsaget af MDS, som har behov for transfusion af røde blodlegemer.

Beta-talassæmi

β-talassæmi er en blodsygdom, som nedarves via generne.

- Den påvirker produktionen af hæmoglobin.
- Patienter kan få en række tegn og symptomer, herunder et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvilket kan kræve transfusion af røde blodlegemer.

Reblozyl anvendes til at behandle anæmi hos voksne med β-talassæmi, som har behov for eller ikke har behov for regelmæssig transfusion af røde blodlegemer.

Virkning

Reblozyl forbedrer din krops evne til at producere røde blodlegemer. Røde blodlegemer indeholder hæmoglobin, der er et protein, som transporterer ilt rundt i kroppen. Efterhånden som din krop producerer flere røde blodlegemer, stiger dit hæmoglobinniveau.

Til patienter med MDS og β-talassæmi, der har behov for regelmæssig blodtransfusion

Når Reblozyl indgives, kan behovet for transfusion af røde blodlegemer mindskes eller undgås.

- Transfusioner af røde blodlegemer kan forårsage unormalt høje jernniveauer i blodet og i forskellige organer i kroppen. Dette kan være skadeligt over tid.

Til patienter med MDS og β -talassæmi, der ikke har behov for regelmæssig blodtransfusion
Når Reblozyl indgives, forbedres din anæmi ved at forøge dit hæmoglobinniveau.

2. Det skal du vide, før du får Reblozyl

Brug ikke Reblozyl

- hvis du er allergisk over for luspatercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6)
- hvis du er gravid (se punktet om graviditet)
- hvis du har behov for behandling for at kontrollere masseproducerende blodlegemer uden for knoglemarven (ekstramedullære hæmopoietiske masser, EMH-masser)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får dette lægemiddel, hvis:

- du er en patient med β -talassæmi:
 - og du har fået fjernet milten. Du kan have en større risiko for at få en blodprop. Din læge vil tale med dig om andre mulige risikofaktorer, der kan øge din risiko. Disse omfatter:
 - hormonbehandling eller
 - en tidligere blodprop
- du er en patient med MDS:
 - og du har haft et slagtilfælde eller problemer med hjertet eller blodcirkulationen. Du kan have en øget risiko for at få blodpropper. Din læge kan anvende forebyggende foranstaltninger eller give dig lægemidler for at mindske risikoen for, at du får en blodprop.
- du har svære rygsmerter, der ikke forsvinder, følelsesløshed eller svaghed eller tab af frivillig bevægelse i ben, hænder eller arme, tab af tarm- og blærekontrol (inkontinens). Dette kan være symptomer på EMH-masser og rygmærskompression.
- du nogensinde har haft for højt blodtryk. Det er fordi, Reblozyl kan forøge det. Dit blodtryk vil blive målt, før du får Reblozyl og under hele behandlingen. Du vil kun få Reblozyl, hvis dit blodtryk er under kontrol.
- du har en lidelse, der påvirker styrken eller sundheden af dine knogler (osteopeni eller osteoporose). Du kan have risiko for lettere at brække dine knogler.

Rutineundersøgelser

Du vil få taget en blodprøve før hver dosis af dette lægemiddel. Dette bliver gjort, fordi din læge skal sikre, at dit hæmoglobinniveau er egnet til, at du kan få behandling.

Hvis du har nyreproblemer, kan din læge vælge at udføre supplerende prøver.

Børn og unge

Dette lægemiddel anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Reblozyl

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet

- Brug ikke dette lægemiddel under graviditeten og i mindst 3 måneder inden du bliver gravid. Reblozyl kan skade dit ufødte barn.
- Din læge vil udføre en graviditetstest, inden du begynder behandlingen, og udlevere et patientkort til dig.
- Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Amning

- Du må ikke amme, når du er i behandling med dette lægemiddel og i 3 måneder efter din sidste dosis. Det vides ikke, om det udskilles i modermælken.

Prævention

- Du skal anvende en effektiv præventionsmetode under behandlingen med Reblozyl og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

Tal med din læge om præventionsmetoder, som kan være passende for dig, mens du anvender dette lægemiddel.

Fertilitet

Hvis du er en kvinde, kan dette lægemiddel forårsage fertilitetsproblemer. Det kan påvirke din evne til at få et barn. Spørg din læge til råds, før du bruger det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig træt, svimmel eller besvime under anvendelsen af Reblozyl. Hvis dette sker, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner, og du skal omgående kontakte din læge.

Reblozyl indeholder natrium og polysorbat 80

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat 80: Dette lægemiddel indeholder 0,1 mg polysorbat 80 i hvert 25 mg/hætteglas eller 0,3 mg polysorbat 80 i hvert 75 mg/hætteglas, hvilket svarer til 0,2 mg/ml. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du Reblozyl

Før du begynder at tage dette lægemiddel, vil din læge have taget blodprøver og besluttet, om du har brug for Reblozyl.

Reblozyl gives som injektion under huden (subkutan).

Hvor meget vil du få

Dosen baseres på, hvor meget du vejer i kilogram. Injektionerne gives af en læge, sygeplejerske eller andet sundhedspersonale.

- Den anbefalede startdosis er 1 mg for hvert kg kropsvægt.
- Denne dosis skal indgives én gang hver tredje uge.
- Din læge vil kontrollere dine fremskridt og kan ændre din dosis efter behov.

Din læge vil overvåge dit blodtryk, mens du får Reblozyl.

Myelodysplastiske syndromer

Den maksimale enkeltdosis er 1,75 mg for hvert kg kropsvægt.

Beta-talassæmi

Den maksimale enkeltdosis er 1,25 mg for hvert kg kropsvægt.

Hvis du har glemt at få en dosis

Hvis du springer en injektion af Reblozyl over, eller hvis et besøg udsættes, vil du få en injektion med Reblozyl så hurtigt som muligt. Derefter vil din dosis fortsætte som ordineret med mindst 3 uger mellem doserne.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks din læge, hvis du oplever noget af følgende:

- gangbesvær eller talebesvær, svimmelhed, tab af balance og koordination, følelsesløshed eller lammelse i ansigt, ben eller arme (ofte i den ene side af kroppen), sløret syn. Disse kan alle være symptomer på et slagtilfælde.
- smertefuld hævelse eller strammende fornemmelse i benet eller armen (blodpropper).
- svære rygsmerter, der ikke forsvinder, følelsesløshed eller svaghed eller tab af frivillig bevægelse i ben, hænder eller arme, tab af tarm- og blærekontrol (inkontinens). Dette kan være symptomer på ekstramedullære hæmapoietiske masser (EMH-masser) og rygmærveskompression.
- hævelse af området omkring øjnene, ansigtet, læberne, munden, tungen eller halsen.
- allergiske reaktioner.
- udslæt.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hoste.
- åndedrætsbesvær eller åndenød.
- hævelse af ben eller hænder.
- højt blodtryk uden symptomer eller forbundet med hovedpine.
- infektion i de øvre luftveje.
- influenza eller influenzalignende symptomer.
- svimmelhed, hovedpine.
- diarré, ildebefindende (kvalme).
- mavesmerter.
- ryg, led- eller knoglesmerter.
- en følelse af træthed eller svaghed.
- svært ved at falde i søvn eller få sammenhængende søvn.
- ændringer i blodprøveresultater (forhøjede leverenzymer, forhøjet kreatinin i blodet). Dette kan være tegn på lever- eller nyreproblemer.
- kramper, svimmelhed, uregelmæssig hjerterytme, mental forvirring. Dette kan være symptomer på for meget eller for lidt af visse mineraler i kroppen (elektrolytubalance).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- infektion i brystet.
- besvimelse, svimmelhed, forvirring.
- nedsat lyst til at spise.
- mavesmerter.
- brækkede knogler forårsaget af traume.
- muskelsmerter.
- smerter i brystet.
- nedsat muskelstyrke.
- små, runde røde/lilla prikker.
- let til blå mærker, blødning fra næsen eller tandkødet.
- intens hovedpine i den ene side af hovedet.
- hjertet slår for hurtigt (takykardi).

- rødme, brændende fornemmelse og smerte på injektionsstedet (reaktioner på injektionsstedet) eller hævet, kløende hud (erytem på injektionsstedet).
- nyrerne virker ikke, som de skal.
- øget svedtendens.
- højt niveau af urinsyre i blodet (påvist i tests).
- væskemangel i kroppen (dehydrering).
- urinvejsinfektion.
- skummende urin. Dette kan være tegn på, at der er for meget protein i urinen (proteinuri og albuminuri).
- åndenød, mens du dyrker motion, eller når du ligger ned. Dette kan være tegn på hjertesvigt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas: Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Efter det åbnes og rekonstitueres første gang, skal Reblozyl anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, og det opbevares i den originale karton, kan det rekonstituerede lægemiddel opbevares i op til 8 timer ved stuetemperatur (≤ 25 °C) eller i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Reblozyl indeholder:

- Det aktive stof er luspatercept. Hvert hætteglas indeholder 25 mg eller 75 mg luspatercept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 50 mg luspatercept.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyremonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), polysorbat 80 (E433), saccharose, saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH). Se punkt 2 – Reblozyl indeholder natrium og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Reblozyl er et hvidt til offwhite pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske). Reblozyl leveres i hætteglas med 25 mg eller 75 mg luspatercept.

Hver pakke indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Fremstiller

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede lægemiddels navn og batchnummer tydeligt registreres.

Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under punkt 6.

Opbevaringsforhold

Uåbnet hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i originale karton for at beskytte det mod lys.

Rekonstitueret opløsning

Når det opbevares i den originale karton, er den kemiske og fysiske stabilitet af det rekonstituerede lægemiddel blevet påvist i op til 8 timer ved stuetemperatur (≤ 25 °C) eller i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og -forhold inden brug brugerens ansvar og skal højst være 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Dosisberegning

Den samlede dosis ud fra patientens vægt (kg) kan beregnes som følger:

Samlet dosis (mg) = Dosisniveau (mg/kg) x patientens vægt (kg) hver tredje uge.

Instruktioner til rekonstitution

Reblozyl leveres som et frysetørret pulver, som skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker. En sprøjte med passende inddelinger skal bruges til rekonstitution for at sikre korrekt dosis. Se tabel 1.

Tabel 1: Tabel over rekonstitution af Reblozyl

Styrke	Mængden af vand til injektionsvæsker, der kræves til rekonstitution	Koncentration efter rekonstitution (nominel værdi)
25 mg hætteglas	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg hætteglas	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Fjern den farvede hætte fra hætteglasset, og aftør toppen med en alkoholserviet.
2. Tilsæt vand til injektionsvæsker til hætteglasset ved hjælp af en sprøjte med passende gradueringer og en kanylen, der styrer flowet henover det frysetørrede pulver. Lad det stå i et minut.
3. Kasser kanylen og sprøjten, der blev anvendt til rekonstitution. Anvend dem ikke til subkutan injektion.
4. Hvirvl forsigtigt hætteglasset i cirkelbevægelser i 30 sekunder. Stop bevægelsen og lad hætteglasset stå i opret position i 30 sekunder.
5. Efterse hætteglasset for uopløst pulver i opløsningen. Hvis uopløst pulver observeres, skal trin 4 gentages, indtil pulveret er helt opløst.
6. Vend hætteglasset på hovedet, og hvirvl det forsigtigt i omvendt position i 30 sekunder. Bring hætteglasset tilbage til opret position og lad det stå i 30 sekunder.
7. Gentag trin 6 yderligere syv gange for at sikre fuldstændig rekonstitution af materiale på hætteglassets sider.
8. Efterse den rekonstituerede opløsning visuelt inden administration. Når den er korrekt blandet, er den rekonstituerede Reblozyl-opløsning en farveløs til let gul, klar til let

opaliserende opløsning, der er fri for synlige fremmedpartikler. Må ikke anvendes, hvis der observeres uopløst produkt eller fremmedpartikler.

9. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes med det samme, se ovenstående punkt *Opbevaring*.

Administration

Hvis den rekonstituerede Reblozyl-opløsning er blevet nedkølet, skal den tages ud af køleskabet 15-30 minutter før injektion for at lade den nå stuetemperatur. Det vil gøre injektionen mere behagelig.

Det anbefalede maksimale volumen lægemiddel pr. injektionssted er 1,2 ml. Hvis der kræves mere end 1,2 ml, skal det samlede volumen opdeles i lige store separate volumener til injektion og indgives forskellige steder med samme anatomiske lokalitet, men på hver sin side af kroppen. Rekonstituer det passende antal hætteglas med Reblozyl for at opnå den ønskede dosis.

Injicér Reblozyl subkutan i overarmen, låret eller abdomen.

Hvis det er nødvendigt med flere injektioner, skal der anvendes en ny sprøjte og kanyle til hver subkutan injektion. Kassér alle ubrugte portioner. Der må ikke indgives mere end én dosis fra et hætteglas.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.