

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 75 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.

Luspatercept wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1).

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen eingeleitet werden.

Dosierung

Vor jeder Reblozyl-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patienten bestimmt werden. Wenn vor der Dosierung eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat (EK) erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl ist 1 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen.

- *Myelodysplastische Syndrome*

Der empfohlene Bereich der gewünschten Hb-Konzentration liegt zwischen 10 g/dl und 12 g/dl. Eine Dosiserhöhung bei unzureichendem Ansprechen ist unten angegeben.

Tabelle 1: Dosiserhöhung bei unzureichendem Ansprechen

Dosis 1 mg/kg	Dosiserhöhung
Wenn ein Patient nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1 mg/kg: • nicht frei von EK-Transfusionen ist, oder • keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreicht und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt	• Die Dosis ist auf 1,33 mg/kg zu erhöhen
Dosis 1,33 mg/kg	Dosiserhöhung
Wenn ein Patient nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg: • nicht frei von EK-Transfusionen ist, oder • keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreicht und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt	• Die Dosis ist auf 1,75 mg/kg zu erhöhen

Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden.

Bei Patienten mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn ein Patient kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 2).

- *Transfusionsabhängige β -Thalassämie*

Bei Patienten, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der Anfangsdosis 1 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg einmal alle 3 Wochen hinaus erhöht werden.

Wenn ein Patient kein Ansprechen mehr zeigt (wenn die EK-Transfusionslast nach einem ersten Ansprechen wieder ansteigt), ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 3).

- *Nicht-transfusionsabhängige β -Thalassämie*

Bei Patienten, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der gleichen Dosisstufe (ohne Transfusionen, d. h. mindestens 3 Wochen nach der letzten Transfusion) kein Ansprechen erreichen oder das Ansprechen nicht aufrechterhalten können, wobei Ansprechen als ein Anstieg des Vordosis-Hb-Spiegels um ≥ 1 g/dl gegenüber dem Ausgangswert definiert ist, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 3). Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg alle 3 Wochen hinaus erhöht werden.

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

Die Erhöhung der Dosis auf die nächste Dosisstufe auf Grundlage der aktuellen Dosis ist unten angegeben.

Tabelle 2: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS

Aktuelle Dosis	Erhöhte Dosis
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabelle 3: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei β -Thalassämie

Aktuelle Dosis	Erhöhte Dosis
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Nur bei nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion ist die Reblozyl-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen ≥ 12 g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert ≤ 11 g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert (> 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen.

Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg (bei MDS oder transfusionsabhängiger β -Thalassämie) bzw. nicht unter 0,6 mg/kg (bei nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie) gesenkt werden.

Die reduzierten Dosen während der Behandlung mit Luspatercept sind nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 4: Reduzierte Dosen bei MDS

Aktuelle Dosis	Reduzierte Dosis
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabelle 5: Reduzierte Dosen bei β -Thalassämie

Aktuelle Dosis	Reduzierte Dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Nur bei nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Anweisungen für Dosisänderungen

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen*	Anweisungen für diese Dosis
Nebenwirkungen Grad 2 (siehe Abschnitt 4.8), einschließlich Hypertonie Grad 2 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	- Behandlung unterbrechen - Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen*	Anweisungen für diese Dosis
Hypertonie Grad ≥ 3 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	• Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion, sobald der Blutdruck eingestellt ist
Andere persistierende Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (siehe Abschnitt 4.8)	• Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis oder einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	• Behandlung abbrechen

* Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer und Grad 4: lebensbedrohlich.

Versäumte Dosen

Falls eine geplante Anwendung der Behandlung versäumt oder verzögert wurde, erhält der Patient so bald wie möglich Reblozyl und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patienten mit Verlust des Ansprechens

Wenn Patienten nicht mehr auf Reblozyl ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben für die jeweilige Indikation beschrieben, zu erwägen (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).

Behandlungsabbruch

Die Behandlung mit Reblozyl ist abzubrechen, wenn Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast (bei Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie) oder keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert, ohne dass Transfusionen gegeben wurden (bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie), oder keine Reduktion der Transfusionslast, einschließlich keines Anstiegs des Hb-Ausgangswerts (bei MDS-Patienten) verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Reblozyl ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit β -Thalassämie ≥ 60 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Gesamtbilirubin (BIL) $>$ der oberen Normgrenze (ONG) und/oder Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) $< 3 \times$ ONG ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit ALT oder AST $\geq 3 \times$ ONG oder Leberschädigung CTCAE Grad ≥ 3 kann aufgrund fehlender Daten keine spezielle Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (individuelle geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 30 bis 89 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (individuelle eGFR < 30 ml/min) kann aufgrund fehlender klinischer Daten keine spezielle Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung bei Behandlungsbeginn wurde eine höhere Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Folglich sind diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen (siehe Tabelle 6).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet myelodysplastische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen oder im Anwendungsgebiet β -Thalassämie bei Kindern im Alter unter 6 Jahren keinen relevanten Nutzen von Reblozyl. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Reblozyl bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren ist für β -Thalassämie bisher noch nicht erwiesen. Nicht-klinische Daten siehe Abschnitt 5.3.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Nach Rekonstitution ist die Reblozyl-Lösung subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch zu injizieren. Das genaue, für den Patienten notwendige Gesamtdosisvolumen der rekonstituierten Lösung ist zu berechnen und langsam mit einer Spritze aus der/den Einzeldosis-Durchstechflasche/n zu entnehmen.

Die empfohlene maximale Menge des Arzneimittels pro Injektionsstelle ist 1,2 ml. Werden mehr als 1,2 ml benötigt, sollte das Gesamtvolumen gleichmäßig auf mehrere Injektionen aufgeteilt und an verschiedenen Stellen verabreicht werden. Dazu sollte die gleiche Körperstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Körpers verwendet werden.

Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind, muss für jede subkutane Injektion jeweils eine neue Spritze und Nadel verwendet werden. Es sollte nicht mehr als eine Dosis aus einer Durchstechflasche verabreicht werden.

Wurde die Reblozyl-Lösung nach Rekonstitution gekühlt, sollte sie 15–30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann. Dies ermöglicht eine angenehmere Injektion.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extramedullärer Hämatopoese benötigen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten mit β -Thalassämie wurden thromboembolische Ereignisse (TEE) bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten transfusionsabhängigen Patienten in der doppelblinden Phase der pivotalen Studie und bei 0,7 % (1/134) der nicht-transfusionsabhängigen Patienten in der offenen Phase der pivotalen Studie berichtet. Berichtete TEE umfassten tiefe Venenthrombose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien, ischämischen Schlaganfall und oberflächliche Thrombophlebitis (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten mit TEE waren splenektomiert und wiesen mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von TEE auf (z. B. Vorgeschichte von Thrombozytose oder gleichzeitige Anwendung einer Hormonerersatztherapie). Das Auftreten von TEE korrelierte nicht mit erhöhten Hb-Spiegeln. Der mögliche Nutzen der Behandlung mit Luspatercept sollte gegen das potenzielle Risiko von TEE bei β -Thalassämie-Patienten mit Splenektomie und mit anderen Risikofaktoren für die Entwicklung von TEE abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien sollte bei Patienten mit β -Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

Bei MDS-Patienten wurden TEE bei 3,9 % (13/335) der mit Luspatercept behandelten Patienten berichtet. Zu den gemeldeten TEE zählten zerebrale Ischämie und Schlaganfall bei 1,2 % (4/335) der Patienten. Alle TEE traten bei Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankung) auf und standen nicht in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Hb-Spiegels, der Thrombozytenwerte oder mit Hypertonie.

Herde extramedullärer Hämatopoese

Bei Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie wurden bei 3,2 % (10/315) der in der pivotalen Studie und in der Langzeit-Beobachtungsstudie mit Luspatercept behandelten Patienten Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH-Herde) festgestellt. Symptome einer Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden traten bei 1,9 % (6/315) der mit Luspatercept behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie wurden bei 6,3 % (6/96) der in der pivotalen Studie mit Luspatercept behandelten Patienten EMH-Herde festgestellt. Eine Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden trat bei 1 % (1/96) der mit Luspatercept behandelten Patienten auf. Im offenen Teil der Studie wurden bei 2 weiteren Patienten EMH-Herde festgestellt, somit bei insgesamt 8/134 (6 %) der Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit EMH-Herden kann es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu Komplikationen kommen. Die Anzeichen und Symptome können je nach anatomischer Lokalisation variieren. Die Patienten sollten zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von EMH-Herden oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. Bei schwerwiegenden Komplikationen durch EMH-Herde muss die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden.

Erhöhter Blutdruck

In den pivotalen Studien bei MDS und β -Thalassämie verzeichneten Patienten, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von bis zu 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie, die mit Luspatercept behandelt wurden, wurde in den ersten 12 Monaten der Behandlung eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Blutdruck adäquat eingestellt ist. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Anwendung überwacht werden. Eine Anpassung oder Verzögerung der Luspatercept-Dosis kann erforderlich sein und die Patienten sollten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie behandelt werden (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 4.2). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

Traumatische Frakturen

Bei Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie wurden bei 0,4 % (1/223) der mit Luspatercept behandelten Patienten traumatische Frakturen beobachtet.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie wurden bei 8,3 % (8/96) der mit Luspatercept behandelten Patienten traumatische Frakturen beobachtet. Die Patienten müssen über das Risiko traumatischer Frakturen aufgeklärt werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 80-Gehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro 25 mg Durchstechflasche bzw 0,3 mg Polysorbat 80 pro 75 mg Durchstechflasche, was jeweils 0,2 mg/ml entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Eisenchelatoren beeinflusste die Pharmakokinetik von Luspatercept nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Reblozyl eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Reblozyl muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und die Patientenkarte muss ihnen ausgehändigt werden.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Reblozyl darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist (siehe Abschnitt 4.3).

Zur Anwendung von Reblozyl bei schwangeren Frauen liegen bislang keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Reblozyl ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Reblozyl abzusetzen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Luspatercept / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Luspatercept wurde in der Milch laktierender Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der unbekannten Nebenwirkungen von Reblozyl bei Neugeborenen/Säuglingen muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während der Therapie mit Luspatercept und für 3 Monate nach der letzten Dosis zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Reblozyl zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Luspatercept auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Basierend auf Ergebnissen bei Tieren kann Luspatercept die weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Reblozyl hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Reaktionsfähigkeit bei der Ausführung dieser Aufgaben kann aufgrund des Risikos von Ermüdung, Vertigo, Schwindelgefühl oder Synkope beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten daher angewiesen werden, vorsichtig zu sein, bis sie etwaige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kennen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

- *Myelodysplastische Syndrome*

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Reblozyl erhalten haben, (mindestens 15 % der Patienten) waren Ermüdung, Diarrhoe, Übelkeit, Asthenie, Schwindelgefühl, periphere Ödeme und Rückenschmerzen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (mindestens 2 % der Patienten) umfassten Hypertonie-Ereignisse (12,5 %), Synkope (3,6 %), Dyspnoe (2,7 %), Ermüdung (2,4 %) und Thrombozytopenie (2,4 %). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (mindestens 1 % der Patienten) waren Harnwegsinfektionen (1,8 %), Dyspnoe (1,5 %) und Rückenschmerzen (1,2 %).

Asthenie, Ermüdung, Übelkeit, Diarrhoe, Hypertonie, Dyspnoe, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen traten häufiger während der ersten 3 Behandlungsmonate auf.

Bei 10,1 % der Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, kam es aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zu einem Abbruch der Behandlung. Der häufigste Grund für ein Absetzen der Behandlung im Luspatercept-Behandlungsarm war eine Progression der zugrunde liegenden MDS.

Dosisverzögerungen aufgrund eines Hb-Wertes ≥ 12 g/dl vor der Dosis traten bei 24,3 % der mit Luspatercept behandelten Patienten auf.

- *Transfusionsabhängige β -Thalassämie*

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Reblozyl erhalten haben, (mindestens 15 % der Patienten) waren Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und Arthralgie.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung Grad ≥ 3 war Hyperurikämie. Zu den schwerwiegendsten gemeldeten Nebenwirkungen gehörten die thromboembolischen Ereignisse tiefe Venenthrombose, ischämischer Schlaganfall, Pfortaderthrombose und Lungenembolie (siehe Abschnitt 4.4).

Knochenschmerzen, Asthenie, Ermüdung, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen traten häufiger während der ersten 3 Behandlungsmonate auf.

Bei 2,6 % der Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einem Abbruch der Behandlung. Die Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen der Behandlung im Luspatercept-Behandlungsarm führten, waren Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen und Kopfschmerzen.

- *Nicht-transfusionsabhängige β -Thalassämie*

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Reblozyl erhalten haben, (mindestens 15 % der Patienten) waren Knochenschmerzen, Kopfschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Prähypertonie und Hypertonie. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung Grad ≥ 3 und die schwerwiegendste (mindestens 2 % der Patienten) war traumatische Fraktur. Bei 1 % der Patienten kam es zu einer Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden.

Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Arthralgie, Kopfschmerzen und Prähypertonie traten in den ersten 3 Monaten der Behandlung häufiger auf.

Die meisten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und erforderten keinen Abbruch der Behandlung. Zum Abbruch der Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung kam es bei 3,1 % der mit Luspatercept behandelten Patienten. Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Rückenmarkskompression, extramedulläre Hämatopoese und Arthralgie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle 7 ist die höchste Häufigkeit jeder beobachteten und gemeldeten Nebenwirkung bei Patienten aus den pivotalen Studien zu MDS, β -Thalassämie und der Langzeit-Beobachtungsstudie dargestellt. Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystem-Organklasse und nach bevorzugtem Begriff geordnet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei MDS- und/oder β -Thalassämie-Patienten, die in den vier pivotalen Studien mit Reblozyl behandelt wurden

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β -Thalassämie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	Häufig	Häufig ^a
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig	Häufig ^a
	Infektion der Atemwege	Häufig	
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig	Sehr häufig ^a
	Influenza	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Extramedulläre Hämatopoese ^{VI}	Nicht bekannt ^{VII}	Häufig
	Thrombozytopenie	Häufig	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^{I, VI}	Häufig	Häufig

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β-Thalassämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie	Häufig	Häufig
	Dehydratation	Häufig	
	Verminderter Appetit	Häufig	
	Elektrolytungleichgewicht ^{IX}	Sehr häufig	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig ^b
	Angst	Häufig	Häufig
	Reizbarkeit		Häufig
	Verwirrtheitszustand	Häufig	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Sehr häufig	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Migräne		Häufig ^b
	Rückenmarks-kompression ^{VI}		Häufig
	Synkope/Präsynkope	Häufig	Häufig ^a
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo/Lagerungs-vertigo	Häufig	Häufig ^a
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	
	Herzinsuffizienz	Häufig	
Gefäßerkrankungen	Prähypertonie		Sehr häufig ^b
	Hypertonie ^{II, VI}	Sehr häufig	Sehr häufig
	Tachykardie	Häufig	
	Thromboembolische Ereignisse ^{IV, VI}	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	
	Epistaxis	Häufig	Häufig ^b
	Dyspnoe ^{VIII}	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Häufig	Sehr häufig ^b
	Abdominale Beschwerden	Häufig	
	Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig ^a
	Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrosis	Häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthralgie ^{VI}	Häufig	Sehr häufig
	Knochenschmerzen ^{VI}	Häufig	Sehr häufig
	Myalgie	Häufig	
	Muskuläre Schwäche	Häufig	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie		Häufig ^b
	Albuminurie		Häufig ^b
	Nierenschädigung ^X	Häufig	

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β-Thalassämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thoraxschmerz nicht-kardialen Ursprungs	Häufig	
	Grippeähnliche Erkrankung	Häufig	
	Ermüdung	Sehr häufig	Sehr häufig ^a
	Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Reaktionen an der Injektionsstelle ^{III, VI}	Häufig	Häufig
	Periphere Ödeme	Sehr häufig	
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase erhöht	Häufig	Häufig ^V
	Aspartat-Aminotransferase erhöht	Häufig	Sehr häufig ^V
	Bilirubin im Blut erhöht	Häufig	Sehr häufig ^V
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Traumatische Fraktur ^{VI}		Häufig ^b

Die vier pivotalen Studien sind ACE-536-MDS-001 (ESA-refraktäres oder -intolerantes MDS), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusionsabhängige β-Thalassämie) und ACE-536-B-THAL-002 (nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie).

^I Überempfindlichkeit umfasst Augenlidödem, Arzneimittelüberempfindlichkeit, anschwellendes Gesicht, Periorbitalödem, Gesichtsoedem, Angioödem, Lippe geschwollen, Medikamentenausschlag.

^{II} Hypertonie umfasst essenzielle Hypertonie, Hypertonie und hypertensive Krise.

^{III} Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.

^{IV} TEE umfassen tiefe Venenthrombose, Pfortaderthrombose, ischämischer Schlaganfall und Lungenembolie.

^V Die Häufigkeit basiert auf Laborwerten jeglichen Schweregrades.

^{VI} Siehe Abschnitt 4.8. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

^{VII} Wurde nur nach der Markteinführung berichtet.

^{VIII} Dyspnoe umfasst Belastungsdyspnoe für ACE-536-MDS-002

^{IX} Elektrolytungleichgewicht umfasst Störungen des Knochen-, Kalzium-, Magnesium- und Phosphorstoffwechsels sowie Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts.

^X Nebenwirkung enthält ähnliche/gruppierte Begriffe.

^a Nebenwirkungen, die in Studie ACE-536-B-THAL-001 bei transfusionsabhängiger β-Thalassämie beobachtet wurden.

^b Nebenwirkungen, die in Studie ACE-536-B-THAL-002 bei nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie beobachtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Knochenschmerzen

Knochenschmerzen wurden bei 2,4 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten berichtet, wobei alle Ereignisse Grad 1–2 waren.

Knochenschmerzen wurden bei 19,7 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 8,3 %) berichtet, wobei die meisten Ereignisse (41/44) Grad 1–2 und 3 Ereignisse Grad 3 waren. Eines der 44 Ereignisse war schwerwiegend und 1 Ereignis führte zum Behandlungsabbruch. Knochenschmerzen traten am häufigsten in den ersten 3 Monaten auf (16,6 %), im Vergleich zu den Monaten 4 bis 6 (3,7 %).

Knochenschmerzen wurden bei 36,5 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 6,1 %) berichtet wobei die meisten Ereignisse (32/35) Grad 1–2 und 3 Ereignisse Grad 3 waren. Kein Patient brach wegen Knochenschmerzen ab.

Arthralgie

Arthralgie wurde bei 7,2 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten berichtet, wobei 0,6 % $\geq$ Grad 3 waren.

Arthralgie wurde bei 19,3 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 11,9 %) berichtet und führte bei 2 Patienten (0,9 %) zum Behandlungsabbruch.

Arthralgie wurde bei 29,2 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 14,3 %) berichtet. Die meisten Ereignisse (26/28) waren Grad 1–2 und 2 Ereignisse waren Grad 3. Arthralgie führte bei 1 Patient (1%) zum Behandlungsabbruch.

Hypertonie

Patienten mit MDS und β -Thalassämie, die mit Luspatercept behandelt wurden, verzeichneten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von bis zu 5 mmHg gegenüber dem Ausgangsniveau, welcher bei Patienten, die Placebo erhielten, nicht beobachtet wurde.

Hypertonie-Ereignisse wurden bei 12,5 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten (Placebo 9,2 %) berichtet. Hypertonie-Ereignisse von Grad 3 wurden bei 25/335 (7,5 %) der mit Luspatercept behandelten Patienten (Placebo 3,9 %) berichtet.

Hypertonie wurde bei 19,8 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 2 %) berichtet. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten waren die meisten Ereignisse (16/19) Grad 1–2 und 3 Ereignisse waren Grad 3 (3,1 %) (Placebo 0 %). Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie wurde im zeitlichen Verlauf in den ersten 8-12 Monaten eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie beobachtet. Siehe Abschnitt 4.4.

Hypertonie wurde bei 8,1 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 2,8 %) berichtet. Siehe Abschnitt 4.4. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten wurden bei 4 Patienten (1,8 %) Ereignisse Grad 3 (Placebo 0 %) berichtet.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen umfassten Augenlidödem, Arzneimittelüberempfindlichkeit, anschwellendes Gesicht, Periorbitalödem, Gesichtsoedem, Angioödem, Lippe geschwollen, Medikamentenausschlag.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 4,6 % der MDS-Patienten (Placebo 2,6 %) berichtet, wobei alle Ereignisse bei den mit Luspatercept behandelten Patienten Grad 1–2 waren.

Ein Gesichtsoedem trat bei 3,1 % der Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 0 %) auf.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 4,5 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 1,8 %) berichtet, wobei alle Ereignisse Grad 1–2 waren. Überempfindlichkeit führte bei einem Patienten (0,4 %) zum Behandlungsabbruch.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle umfassten Erythem an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 3,6 % der MDS-Patienten berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurde bei 2,2 % der Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 1,8 %) berichtet, wobei alle Ereignisse Grad 1 waren und keines zum Abbruch führte.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 5,2 % der Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 0 %) berichtet, wobei alle Ereignisse Grad 1 waren und keines zum Abbruch führte.

Thromboembolische Ereignisse

TEE umfassten tiefe Venenthrombose, Pfortaderthrombose, ischämischer Schlaganfall und Lungenembolie.

TEE wurden bei 3,9 % der MDS-Patienten (Placebo 3,9 %) berichtet. Zu den gemeldeten TEE zählten zerebrale Ischämie und Schlaganfall bei 1,2 % der Patienten. Alle TEE traten bei Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankung) auf und standen nicht in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Hb-Spiegels, der Thrombozytenwerte oder mit Hypertonie. Siehe Abschnitt 4.4.

TEE traten bei 3,6 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 0,9 %) auf.

In der offenen Phase der pivotalen Studie bei nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie trat bei 0,7 % der Patienten TEE (oberflächliche Thrombophlebitis) auf.

Alle TEE wurden bei Patienten berichtet, die sich einer Splenektomie unterzogen hatten und die mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Siehe Abschnitt 4.4.

Herde extramedullärer Hämatopoese

EMH-Herde traten bei 10/315 (3,2 %) Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 0 %). Fünf Ereignisse waren Grad 1–2, vier Ereignisse Grad 3 und ein Ereignis Grad 4. Drei Patienten brachen aufgrund von EMH-Herden ab. Siehe Abschnitt 4.4.

EMH-Herde traten bei 6/96 (6,3 %) Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 2 %). Die meisten (5/6) waren Grad 2 und 1 war Grad 1. Ein Patient brach aufgrund von EMH-Herden ab. Im offenen Teil der Studie wurden bei 2 weiteren Patienten EMH-Herde festgestellt, also bei insgesamt 8/134 (6 %) der Patienten. Die meisten (7/8) waren Grad 1-2 und mit klinischen Standardmaßnahmen behandelbar. Bei 6/8 Patienten wurde Luspatercept nach dem Auftreten des Ereignisses fortgesetzt. Siehe Abschnitt 4.4.

Herde extramedullärer Hämatopoese können auch nach längerer Behandlung mit Luspatercept (d. h. nach 96 Wochen) auftreten.

Rückenmarkskompression

Eine Rückenmarkskompression oder Symptome aufgrund von EMH-Herden traten bei 6/315 (1,9 %) Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie auf, die mit Luspatercept behandelt wurden (Placebo 0 %). Vier Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Rückenmarkskompressionssymptomen Grad ≥ 3 ab.

Eine Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden trat bei 1/96 (1 %) Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie und einer Vorgeschichte von EMH-Herden auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 0 %). Dieser Patient brach die Behandlung aufgrund einer Rückenmarkskompression Grad 4 ab. Siehe Abschnitt 4.4.

Traumatische Frakturen

Eine traumatische Fraktur trat bei einem (0,4 %) Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie auf, der Luspatercept erhielt (Placebo 0,0 %).

Eine traumatische Fraktur trat bei 8 (8,3 %) Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 2 %). Dabei wurden bei 4 Patienten, die Luspatercept erhielten Ereignisse Grad ≥ 3 (4,2 %) gemeldet und bei 1 Patient (2 %), der Placebo erhielt.

Immunogenität

In klinischen Studien zu MDS ergab eine Analyse von 395 MDS-Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden und auf Antikörper gegen Luspatercept getestet werden konnten, dass 36 (9,1 %) Patienten positiv auf behandlungsbedingte Antikörper gegen Luspatercept getestet wurden, darunter 18 (4,6 %) Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Luspatercept aufwiesen.

In klinischen Studien zu transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie ergab eine Analyse von 380 β -Thalassämie-Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden und auf Antikörper gegen Luspatercept getestet werden konnten, dass 7 (1,84 %) Patienten positiv auf behandlungsbedingte Antikörper gegen Luspatercept getestet wurden, darunter 5 (1,3 %) Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Luspatercept aufwiesen.

Die Serumkonzentration von Luspatercept nahm tendenziell ab, wenn Antikörper gegen Luspatercept vorhanden waren. Bei Patienten mit Antikörpern gegen Luspatercept wurden keine schweren systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen an der Injektionsstelle und dem Vorhandensein von Antikörpern gegen Luspatercept. Bei Patienten mit behandlungsbedingten Antikörpern gegen Luspatercept war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie über ein schwerwiegendes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis berichteten (69,4 % [25/36] bei Patienten, die positiv für Antikörper gegen Luspatercept waren vs. 45,7 % [164/359] bei Patienten, die negativ für Antikörper gegen Luspatercept waren) oder über ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis Grad 3 oder 4 (77,8 % [28/36] bei Patienten, die positiv für Antikörper gegen Luspatercept waren vs. 56,8 % [204/359] bei Patienten, die negativ für Antikörper gegen Luspatercept waren) als bei Patienten ohne Antikörper gegen Luspatercept im TD MDS-Pool.

Sonstige besondere Patientengruppen

MDS-Patienten ohne Ringsideroblasten (RS-)

Bei RS- -Patienten ist die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse Grad 5 und unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Arzneimittels oder zur Dosisreduktion führen, höher als bei Patienten mit Ringsideroblasten (RS+). In der ACE-536-MDS-002-Studie zeigten RS- -Patienten in beiden Behandlungsarmen eine höhere Inzidenz einiger Nebenwirkungen im Vergleich zu RS+ - Patienten. Beim Vergleich der RS-Untergruppen im Luspatercept-Arm traten Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Husten, thromboembolische Ereignisse, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Thrombozytopenie in der RS- -Untergruppe häufiger auf.

MDS-Patienten mit SF3B1-Mutationsstatus „nicht mutiert“

Bei Patienten mit dem SF3B1-Mutationsstatus „nicht mutiert“ kommt es im Vergleich zu Patienten mit dem SF3B1-Mutationsstatus „mutiert“ häufiger zu behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder 4, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen Grad 5, unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen des Arzneimittels, zur Dosisreduktion sowie zu einer Dosisunterbrechung führen. Zu den bekannten Luspatercept-Nebenwirkungen mit einer um $\geq 3\%$ höheren Häufigkeit in der Untergruppe des nicht mutierten SF3B1-Luspatercept-Arms gehörten Erbrechen, Dyspnoe und Hypertonie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Luspatercept kann zu einem Anstieg der Hb-Spiegel über den gewünschten Wert führen. Im Falle einer Überdosierung sollte mit der Weiterbehandlung mit Luspatercept gewartet werden, bis der Hb-Wert ≤ 11 g/dl ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, andere Antianämika, ATC-Code: B03XA06

Wirkmechanismus

Luspatercept, ein Erythrozyten-Reifungs-Aktivator, ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das an ausgewählte Liganden der TGF- β -Familie (Transforming growth factor beta) bindet. Durch Bindung an spezifische endogene Liganden (z. B. GDF-11, Activin B) hemmt Luspatercept den Smad2/3-Signalweg und ermöglicht so die erythroide Reifung über Expansion und Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen (Normoblasten) in der späten Phase der Erythropoese im Knochenmark und so die Wiederherstellung einer effektiven Erythropoese. Der Smad2/3-Signalweg ist in Krankheitsmodellen, die sich durch eine ineffiziente Erythropoese auszeichnen, d. h. MDS und β -Thalassämie, und im Knochenmark von MDS-Patienten abnorm hoch.

Somatische Mutationen bei MDS-Patienten

Luspatercept zeigte klinischen Nutzen und vorteilhafte Wirkung gegenüber Epoetin alfa bei mehreren genomischen Mutationen, die häufig bei Niedrigrisiko-MDS beobachtet werden, mit Ausnahme von CBL-Genmutationen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

- *Myelodysplastische Syndrome*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept wurde in der multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie COMMANDS (ACE-536-MDS-002) untersucht, in der Luspatercept mit Epoetin alfa verglichen wurde bei Patienten mit Anämie aufgrund von sehr niedrigem, niedrigem oder mittlerem Risiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS R) oder von myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien mit Ringsideroblasten und Thrombozytose

(MDS/MPN RS-T), bei ESA-naiven Patienten (mit endogenen sEPO-Spiegeln von < 500 U/L), die EK-Transfusionen benötigen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Patienten unmittelbar vor der Randomisierung für mindestens 8 Wochen bestätigt 2 bis 6 EK-Einheiten/8 Wochen erhalten hatten. Patienten mit Deletion 5q (del5q)-MDS waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden mindestens 24 Wochen lang behandelt, es sei denn, es traten inakzeptable Toxizitäten auf, die Einwilligung wurde widerrufen oder es waren andere Kriterien für den Abbruch der Behandlung erfüllt. Die Behandlung wurde über Woche 24 hinaus fortgesetzt, wenn ein klinischer Nutzen vorlag (definiert als eine Transfusionsreduktion von ≥ 2 EK-Einheiten/8 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert) und keine Krankheitsprogression eintrat. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Beurteilungen wurde die Behandlung entweder abgesetzt und die Patienten wurden in den Nachbeobachtungszeitraum aufgenommen oder sie setzten die offene Behandlung (mit Luspatercept oder Epoetin alfa) fort, solange die oben genannten Kriterien weiterhin erfüllt waren oder bis der Patient inakzeptable Toxizitäten zeigte, die Einwilligung widerrief oder andere Abbruchkriterien erfüllt waren.

Insgesamt 363 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder Luspatercept (N = 182) oder Epoetin alfa (N = 181) 1 mg/kg subkutan alle 3 Wochen bzw. 450 U/kg jede Woche zugewiesen. Die Randomisierung wurde nach EK-Transfusionslast, RS-Status und endogenem Serum-Erythropoetin (sEPO)-Spiegel zu Studienbeginn stratifiziert. Für Luspatercept waren zwei Dosiserhöhungen erlaubt (auf 1,33 mg/kg und auf 1,75 mg/kg). Die Dosen wurden beibehalten und anschließend reduziert aufgrund von Nebenwirkungen, wenn der Hämoglobinwert im Vergleich zum vorherigen Zyklus um ≥ 2 g/dl anstieg und sie wurden beibehalten, wenn der Hämoglobinwert vor der Dosis ≥ 12 g/dl betrug. Alle Patienten erhielten die beste unterstützende Behandlung (*Best Supportive Care, BSC*), die je nach Bedarf EK-Transfusionen, Antibiotika-, Virostatika- und Antimykotika-Therapien sowie eine Ernährungsunterstützung umfasste. Die BSC für diese Studie schloss die Anwendung von ESA außerhalb der Studienbehandlung aus. Die wichtigsten Ausgangs-Krankheitsmerkmale der MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-002 sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Demografische Daten und Ausgangs-Krankheitsmerkmale von MDS-Patienten in Studie ACE-536 MDS-002 vor Therapiebeginn

	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Demografische Daten		
Alter^a (Jahre)		
Median (min; max)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Alterskategorien, n (%)		
≤ 64 Jahre	27 (14,8)	25 (13,8)
65–74 Jahre	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	109 (59,9)	92 (50,8)
Weiblich	73 (40,1)	89 (49,2)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Asiatisch	19 (10,4)	25 (13,8)
Dunkelhäutig	2 (1,1)	0
Weißhäutig	146 (80,2)	143 (79)
Nicht erfasst oder berichtet	15 (8,2)	13 (7,2)
Krankheitsmerkmale		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Median (min; max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Zeit seit MDS-Erstdiagnose (Monate)^c		
Median	7,97	5,13

	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Serum-EPO (U/l) Kategorien, n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Medianes Serum-EPO	77,245	85,370
Serumferritin (µg/l)	623,00	650,00
Median (min; max)	(12,4; 3170,0)	(39,4; 6960,5)
Ausgangswert der EK-Transfusionslast/8 Wochen^e (EK-Einheiten), n (%)		
< 4 Einheiten	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 Einheiten	64 (35,2)	70 (38,7)
MDS-Klassifizierung WHO 2016 bei Studienbeginn, 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)
Keine Angaben	0	1 (0,6)
IPSS-R-Klassifizierung Risikokategorie, n (%)		
Sehr niedrig	16 (8,8)	17 (9,4)
Niedrig	130 (71,4)	133 (73,5)
Intermediär	34 (18,7)	29 (16,0)
Andere/keine Angaben	2 (1,1)	2 (1,1)
Ringsideroblasten-Status (gemäß WHO-Kriterien), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Keine Angaben	0	1 (0,6)
<i>SF3B1</i>-Mutationsstatus, n (%)		
Mutiert	114 (62,6)	101 (55,8)
Unmutiert	65 (35,7)	72 (39,8)
Keine Angaben	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = Hämoglobin; IPSSR = International Prognostic Scoring System-Revised; MDS-SLD = MDS mit Single-Lineage-Dysplasie; MDS-MLD = MDS mit Multiliniendysplasie; MDS-RS-SLD = MDS mit Ringsideroblasten mit Single-Lineage-Dysplasie; MDS-RS-MLD = MDS mit Ringsideroblasten mit Multiliniendysplasie; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; RS+ = mit Ringsideroblasten; RS- = ohne Ringsideroblasten; *SF3B1* = MDS-Mutation der Spleißfaktor-3B-Untereinheit 1A

^a Die Berechnung des Alters erfolgte auf Grundlage des Datums der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung.

^b Nach Anwendung der 14/3-Tage-Regel (es dürfen nur Hb-Werte verwendet werden, die mindestens 14 Tage nach einer Transfusion gemessen wurden, es sei denn, es findet innerhalb von 3 Tagen nach der Hb-Beurteilung eine weitere Transfusion statt. Erfolgt innerhalb von 3 Tagen nach der Hb-Messung eine Transfusion, wird dieser Hb-Wert verwendet, auch wenn er < 14 Tage nach der letzten Transfusion liegt) wird der Ausgangs-Hb-Wert (Wirksamkeit) definiert als der niedrigste Hb-Wert des zentralen oder lokalen Labors oder der Hb-Wert vor der Transfusion aus den Transfusionsaufzeichnungen, der innerhalb der 35 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt, sofern verfügbar.

^c Anzahl der Monate vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum der Einwilligung nach Aufklärung.

^d Der Ausgangs-EPO-Wert war definiert als höchster EPO-Wert innerhalb der 35 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats.

^e Erhoben über 8 Wochen vor der Randomisierung.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind unten zusammengefasst.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-002

Endpunkt	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Primärer Endpunkt		
• RBC-TI über 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Hb-Anstieg von ≥ 1.5 g/dl (Woche 1–24)		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 %-KI)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Standard-Risikodifferenz der Ansprechrate (95 %-KI) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-Wert	< 0,0001	
Odds Ratio (95 %-KI) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Sekundäre Endpunkte		
• HI-E per IWG ≥ 8 Wochen (Woche 1–24)^b		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 %-KI)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Standard-Risikodifferenz (95 %-KI) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-Wert	< 0,0001	
Odds Ratio (95 %-KI) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI über 24 Wochen (Woche 1–24)		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 %-KI)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Standard-Risikodifferenz (95 %-KI) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-Wert	0,0003	
Odds Ratio (95 %-KI) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI über ≥ 24 Wochen (Woche 1–48)		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 %-KI)	163 99 (60,7) (52,8; 68,3)	167 66 (39,5) (32,1; 47,4)
Standard-Risikodifferenz (95 %-KI) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-Wert	p < 0,0001 ^c	
Odds Ratio (95 %-KI) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = Hämoglobin; RBC = EK-Transfusion

^a Basierend auf dem CMH-Test, stratifiziert nach Ausgangswert der Erythrozyten-Transfusionsbelastung (< 4 , ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status (RS+, RS-) und sEPO-Spiegel (≤ 200 , > 200 U/L). Es wird ein 1-seitiger p-Wert angegeben.

^b HI E = Haematological Improvement – erythroid. Der Anteil der Patienten, welche die HI-E-Kriterien gemäß den Kriterien der International Working Group (IWG) 2006 anhaltend über einen Zeitraum von 56 aufeinanderfolgenden Tagen während des angegebenen Behandlungszeitraums erfüllen. Für Patienten mit einer EK-Transfusionslast von ≥ 4 Einheiten/8 Wochen als Ausgangswert wurde HI-E definiert als eine Reduktion der EK-Transfusionen um mindestens 4 Einheiten/8 Wochen. Für Patienten mit einer EK-Transfusionslast von < 4 Einheiten/8 Wochen als Ausgangswert wurde HI-E definiert als ein mittlerer Anstieg des Hb-Wertes von $\geq 1,5$ g/dl für 8 Wochen ohne EK-Transfusionen.

^c Nomineller p-Wert

Der Behandlungseffekt von Luspatercept auf den RBC-TI ≥ 12 Wochen und der Hb-Anstieg von $\geq 1,5$ g/dl war in allen zu Therapiebeginn gebildeten klinisch relevanten demografischen Subgruppen und in den meisten Krankheitsmerkmal-Subgruppen höher als bei Epoetin alfa, außer bei Patienten ohne Ringsideroblasten, bei denen der Behandlungseffekt von Luspatercept mit dem von Epoetin alfa vergleichbar war.

- *Myelodysplastische Syndrome bei ESA-refraktären oder -intoleranten Patienten*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) bei erwachsenen Patienten mit Anämie untersucht, die EK-Transfusionen (≥ 2 Einheiten/8 Wochen) aufgrund ihres MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder mittlerem Risiko nach den IPSS-R-Kriterien benötigten und Ringsideroblasten aufwiesen (≥ 15 %). Patienten mit del5q-MDS oder ohne Ringsideroblasten (RS-) wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Patienten mussten entweder eine vorherige Behandlung mit einem ESA erhalten haben, auf die sie nur unzureichend ansprachen, für eine ESA-Behandlung nicht in Frage kommen (definiert als unwahrscheinliches Ansprechen auf die ESA-Behandlung bei Serum-Erythropoetin (EPO) > 200 U/l), oder eine Unverträglichkeit gegenüber ESA-Behandlung aufweisen.

Die Patienten in beiden Armen wurden 24 Wochen lang behandelt. Anschließend wurde die Behandlung bei nachweislichem klinischen Nutzen und Ausbleiben einer Krankheitsprogression fortgesetzt. Die Studie wurde für Analysen entblindet, sobald alle Patienten mindestens 48 Wochen lang behandelt worden waren oder die Behandlung abbrachen.

Insgesamt 229 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder Luspatercept 1 mg/kg (n = 153) oder Placebo (n = 76) subkutan alle 3 Wochen zugewiesen. Insgesamt 128 (83,7 %) bzw. 68 (89,5 %) der Patienten, die Luspatercept bzw. Placebo erhielten, schlossen 24 Behandlungswochen ab. Insgesamt 78 (51 %) bzw. 12 (15,8 %) der Patienten, die Luspatercept bzw. Placebo erhielten, schlossen 48 Behandlungswochen ab. Eine Dosistitration auf bis zu 1,75 mg/kg war erlaubt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Hb-Wert verzögert oder reduziert werden. Alle Patienten waren für eine BSC geeignet, die je nach Bedarf EK-Transfusionen, Eisenchelatoren, Antibiotika-, Virostatika- und Antimykotika-Therapien sowie eine Ernährungsunterstützung umfasste. Die wichtigsten Ausgangs-Krankheitsmerkmale der MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-001 sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Demografische Daten und Ausgangs-Krankheitsmerkmale von MDS-Patienten mit < 5 % Blasten im Knochenmark in Studie ACE-536-MDS-001 vor Therapiebeginn

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Demografische Daten		
Alter^a (Jahre) Median (min.; max.)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
Alterskategorien, n (%)		
≤ 64 Jahre	29 (19,0)	16 (21,1)
65–74 Jahre	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	94 (61,4)	50 (65,8)
Weiblich	59 (38,6)	26 (34,2)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Dunkelhäutig	1 (0,7)	0 (0,0)
Weißhäutig	107 (69,9)	51 (67,1)
Nicht erfasst oder berichtet	44 (28,8)	24 (31,6)
Weitere Angaben	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Krankheitsmerkmale		
Serum-EPO (U/l) Kategorien^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 bis 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
keine Angaben	1 (0,7)	0
Serumferritin-Konzentration (µg/l)		
Median (min, max)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
IPSS-R-Klassifizierung Risikokategorie, n (%)		
Sehr niedrig	18 (11,8)	6 (7,9)
Niedrig	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediär	25 (16,3)	13 (17,1)
Andere	1 (0,7)	0
Ausgangswert der EK-Transfusionslast/8 Wochen^c, n (%)		
≥ 6 Einheiten	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 und < 8 Einheiten	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 und < 12 Einheiten	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 Einheiten	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 Einheiten	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 und < 6 Einheiten	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 Einheiten	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dl)		
Median (min.; max.)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
SF3B1, n (%)		
Mutiert	149 (92,2)	65 (85,5)
Unmutiert	12 (7,8)	10 (13,2)
keine Angaben	0	1 (1,3)

EPO = Erythropoetin; Hb = Hämoglobin; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised

^a Die Berechnung des Alters erfolgte auf Grundlage des Datums der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung.

^b Der Ausgangs-EPO-Wert wurde definiert als höchster EPO-Wert innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats.

^c Erhoben über 16 Wochen vor der Randomisierung.

^d Der Ausgangs-Hb-Wert wurde definiert als letzter Wert, der zum oder vor dem Zeitpunkt der ersten Dosis des Prüfpräparats (PP) gemessen wurde. Nach Anwendung der 14/3-Tage-Regel wurde der Ausgangs-Hb-Wert definiert als der niedrigste Hb-Wert innerhalb von 35 Tagen vor oder am Tag der ersten Dosis des PP.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind unten zusammengefasst.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Primärer Endpunkt		
• RBC-TI ≥ 8 Wochen (Woche 1–24) Anzahl der Responder (Ansprechrate %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Standard-Risikodifferenz der Ansprechrate (95%-KI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Odds Ratio (95%-KI) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-Wert ^a	< 0,0001	

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Sekundäre Endpunkte		
• RBC-TI ≥ 12 Wochen (Woche 1–24) Anzahl der Responder (Ansprechrate %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Standard-Risikodifferenz der Ansprechrate (95%-KI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Odds Ratio (95%-KI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-Wert ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 Wochen (Woche 1–48) Anzahl der Responder (Ansprechrate %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Standard-Risikodifferenz der Ansprechrate (95%-KI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Odds Ratio (95%-KI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-Wert ^a	0,0003	
Häufigkeit der Transfusionsereignisse^c		
• Wochen 1–24 Intervall Transfusionsrate (95%-KI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relatives Risiko vs. Placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• Wochen 25–48 Intervall Transfusionsrate (95%-KI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relatives Risiko vs. Placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
RBC-Transfusionseinheiten^c		
• Woche 1–24 Transfusionslast vor Therapiebeginn < 6 Einheiten/8 Wochen LS-Mittelwert (SE) 95% KI für LS-Mittelwert	7,2 (0,58) 6,0; 8,3	12,8 (0,82) 11,1; 14,4
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept vs. Placebo) 95%-KI für LS-Mittelwert-Differenz	-5,6 (1,01) -7,6; -3,6	
Transfusionslast vor Therapiebeginn ≥ 6 Einheiten/8 Wochen LS-Mittelwert (SE) 95%-KI für LS-Mittelwert	18,9 (0,93) 17,1; 20,8	23,7 (1,32) 21,1; 26,4
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept vs. Placebo) 95%-KI für LS-Mittelwert-Differenz	-4,8 (1,62) -8,0; -1,6	

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
• Woche 25–48 Transfusionslast vor Therapiebeginn < 6 Einheiten/8 Wochen LS-Mittelwert (SE) 95%-KI für LS-Mittelwert	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8 (0,82) 10,1; 13,4
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept vs. Placebo) 95%-KI für LS-Mittelwert-Differenz	-4,3 (1,00) -6,3; -2,3	
Transfusionslast vor Therapiebeginn ≥ 6 Einheiten/8 Wochen LS-Mittelwert (SE) 95%-KI für LS-Mittelwert	19,6 (1,13) 17,4; 21,9	22,9 (1,60) 19,7; 26,0
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept vs. Placebo) 95%-KI für LS-Mittelwert-Differenz	-3,3 (1,96) -7,1; 0,6	

RBC-TI: EK-Transfusionsunabhängig; KI: Konfidenzintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a CMH-Test, stratifiziert für die durchschnittliche Transfusionslast vor Therapiebeginn (≥ 6 Einheiten vs.

< 6 Einheiten pro 8 Wochen) und den IPSS-R-Wert vor Therapiebeginn (sehr niedrig bzw. niedrig vs. mittel).

^b Nach dem Besuchstermin zur Krankheitsbeurteilung in Woche 25 brachen Patienten, die keinen Nutzen mehr verzeichneten, die Therapie ab. Im Vergleich zu Luspatercept-Patienten trugen weniger Placebo-Patienten Daten zur Beurteilung späterer Zeitpunkte bei (N = 12 bzw. N = 78).

^c Post-hoc-Analyse mit Imputation der Ausgangswerte.

Ein Behandlungseffekt zugunsten von Luspatercept gegenüber Placebo hinsichtlich der Transfusionsunabhängigkeit ≥ 12 Wochen (während Wochen 1 bis 24) wurde bei den meisten Subgruppen, einschließlich Patienten mit hohem endogenen EPO-Spiegel (200–500 U/l) vor Therapiebeginn beobachtet (23,3 % vs. 0 %; explorative Analyse).

Für die Gruppe mit einer Transfusionslast von ≥ 8 Einheiten/8 Wochen liegen nur begrenzt Daten vor. Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit einer Transfusionslast von > 12 Einheiten/8 Wochen nicht nachgewiesen.

Explorative Ergebnisse

Tabelle 12: Explorative Wirksamkeitsergebnisse bei MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
• Woche 1–24 Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95%-KI)	81 (52,9) (44,72; 61,05)	9 (11,8) (5,56; 21,29)
Reduktion der EK-Transfusion um 4 Einheiten/8 Wochen, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Mittlerer Hb-Anstieg von ≥ 1,5 g/dl für 8 Wochen, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Woche 1–48 Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95%-KI)	90 (58,8) (50,59; 66,71)	13 (17,1) (9,43; 27,47)
Reduktion der EK-Transfusion um 4 Einheiten/8 Wochen, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Mittlerer Hb-Anstieg von ≥ 1,5 g/dl für 8 Wochen, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Mittlere Veränderung des Mittelwerts des Serumferritins gegenüber dem Ausgangswert mit Imputation der Ausgangswerte (ITT-Population)		
Mittlere Veränderung des Mittelwerts des Serumferritins gegenüber dem Ausgangswert im Durchschnitt der Wochen 9 bis 24 ($\mu\text{g/L}$) ^b LS-Mittelwert (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95%-KI für LS-Mittelwert	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Behandlungsvergleich (Luspatercept vs. Placebo)^c		
LS-Mittelwert-Differenz (SE)	-180,1 (65,81)	
95%-KI für LS-Mittelwert-Differenz	-309,8; -50,4	

Hb = Hämoglobin

^a mHI-E = Modified Haematologic Improvement – erythroid. Der Anteil der Patienten, die die HI-E-Kriterien gemäß den Kriterien der International Working Group (IWG) 2006 anhaltend über einen Zeitraum von 56 aufeinanderfolgenden Tagen während des angegebenen Behandlungszeitraums erfüllen. Für Patienten mit einer EK-Transfusionslast von ≥ 4 Einheiten/8 Wochen als Ausgangswert wurde mHI-E definiert als eine Reduktion der EK-Transfusionen um mindestens 4 Einheiten/8 Wochen. Für Patienten mit einer EK-Transfusionslast von < 4 Einheiten/8 Wochen als Ausgangswert wurde mHI-E definiert als ein mittlerer Anstieg des Hb-Wertes von $\geq 1,5$ g/dl für 8 Wochen ohne EK-Transfusionen.

^b Wenn für einen Patienten kein Serumferritinwert innerhalb des festgelegten zeitlichen Abstands nach Therapiebeginn vorliegt, wird der Serumferritinwert aus dem Ausgangswert errechnet.

^c Um den Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (einschließlich des nominalen p-Wertes) zu vergleichen, wurde die Kovarianzanalyse verwendet, und zwar mit der Veränderung des Serumferritins als abhängige Variable, der Behandlungsgruppe (2 Stufen) als Faktor und des Serumferritinwerts vor Therapiebeginn als Kovariate, stratifiziert nach durchschnittlichem EK-Transfusionsbedarf (≥ 6 Einheiten vs. < 6 Einheiten Erythrozyten je 8 Wochen) und IPSS-R-Ausgangswert (sehr niedrig bzw. niedrig vs. mittel).

Die mediane Dauer des längsten EK-transfusionsunabhängigen (RBC-TI) Zeitraums bei Respondern im Luspatercept-Behandlungsarm betrug 30,6 Wochen.

Insgesamt 62,1 % (36/58) der Luspatercept-Responder, die RBC-TI ≥ 8 Wochen in Wochen 1-24 erreichten, hatten zum Zeitpunkt der Analyse zwei oder mehr Episoden von RBC-TI.

- *Transfusionsabhängige β -Thalassämie*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) untersucht. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie–assoziierter Anämie, die auf EK-Transfusionen von 6 bis 20 Einheiten/24 Wochen ohne transfusionsfreien Zeitraum von > 35 Tagen/24 Wochen angewiesen waren.

Die Patienten im Luspatercept- und im Placebo-Arm wurden mindestens 48 und bis zu 96 Wochen lang behandelt. Nach Entblindung konnten die Placebo-Patienten zu Luspatercept wechseln.

Insgesamt 336 erwachsene Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Luspatercept 1 mg/kg (N = 224) oder Placebo (N = 112) subkutan alle 3 Wochen. Dosistitration bis 1,25 mg/kg war erlaubt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Hb-Wert verzögert oder reduziert werden. Alle Patienten waren geeignet für BSC, die EK-Transfusionen, Eisenchelatoren, Einsatz von Antibiotika, antiviraler und antimykotischer Therapie sowie Nahrungsergänzungsmitteln je nach Bedarf umfasste. Die Studie schloss Patienten mit Hb S/ β -Thalassämie oder alpha(α)-Thalassämie oder mit schweren Organschäden (Lebererkrankung, Herzerkrankung, Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz) aus. Patienten mit einer kürzlichen TVT, Schlaganfall oder Behandlung mit ESA, Immunsuppressivum oder Hydroxyharnstoff waren ebenfalls ausgeschlossen. Die wichtigsten

Ausgangs-Krankheitsmerkmale der Patienten mit β -Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-001 sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Demografische Daten und Ausgangs-Krankheitsmerkmale von Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-001 vor Therapiebeginn

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Demografische Daten		
Alter (Jahre) Median (min.; max.)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Alterskategorien, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 bis ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	92 (41,1)	49 (43,8)
Weiblich	132 (58,9)	63 (56,3)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Asiatisch	81 (36,2)	36 (32,1)
Dunkelhäutig	1 (0,4)	0
Weißhäutig	122 (54,5)	60 (53,6)
Nicht erfasst oder berichtet	5 (2,2)	5 (4,5)
Andere	15 (6,7)	11 (9,8)
Krankheitsmerkmale		
Hb-Schwellenwert vor Transfusionen^a, 12-wöchige Vorlaufzeit (g/dl) Median (min.; max.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Ausgangs-Transfusionslast 12 Wochen Median (min.; max.) (Einheiten/12 Wochen) (Woche -12 bis Tag 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
β-Thalassämie Genmutation Gruppierung, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Keine Angaben ^b	1 (0,4)	0

^a Der 12-wöchige Schwellenwert vor Transfusionen wurde definiert als Mittelwert aller dokumentierten Hb-Werte eines Patienten vor Transfusionen während der 12 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1.

^b „Keine Angaben“ bedeutet, dass die Population Patienten umfasst, für die bei den angeführten Parametern kein Wert eingetragen wurde.

Die Studie wurde für Analysen entblindet, sobald alle Patienten mindestens 48 Wochen Behandlung erhalten hatten oder die Behandlung abgebrochen worden war.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind unten zusammengefasst.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Primärer Endpunkt		
≥ 33 % Reduktion der EK-Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert mit einer Reduktion um mindestens 2 Einheiten für 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zum 12-wöchigen Intervall vor der Behandlung		
Woche 13–24	47 (21,0)	5 (4,5)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Sekundäre Endpunkte		
Woche 37–48	44 (19,6)	4 (3,6)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-Wert ^b	< 0,0001	
≥ 50 % Reduktion der EK-Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert mit einer Reduktion um mindestens 2 Einheiten für 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zum 12-wöchigen Intervall vor der Behandlung		
Woche 13–24	16 (7,1)	2 (1,8)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-Wert ^b	0,0402	
Woche 37–48	23 (10,3)	1 (0,9)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-Wert ^b	0,0017	

KI: Konfidenzintervall.

^a Differenz der Anteile (Luspatercept + BSC – Placebo + BSC) und 95 % KI geschätzt nach dem unbedingten exakten Test.

^b P-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach geografischer Region.

Explorative Ergebnisse

Tabelle 15: Explorative Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-001

Endpunkt	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
≥ 33 % Reduktion der EK-Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert mit einer Reduktion um mindestens 2 Einheiten für 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zum 12-wöchigen Intervall vor der Behandlung		
Beliebige aufeinanderfolgende 12 Wochen*	173 (77,2)	39 (34,8)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Beliebige aufeinanderfolgende 24 Wochen*	116 (51,8)	3 (2,7)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50 % Reduktion der EK-Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert mit einer Reduktion um mindestens 2 Einheiten für 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zum 12-wöchigen Intervall vor der Behandlung		
Beliebige aufeinanderfolgende 12 Wochen*	112 (50,0)	9 (8,0)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	

Endpunkt	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Beliebige aufeinanderfolgende 24 Wochen*	53 (23,7)	1 (0,9)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Änderung des Least-Square (LS)-Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert der Transfusionslast (EK-Einheiten/48 Wochen)		
Woche 1 bis Woche 48		
LS-Mittelwert	-4,69	+1,17
LS-Mittelwert-Differenz (Luspatercept – Placebo) (95 % KI) ^c	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Woche 49 bis Woche 96		
LS-Mittelwert	-5,43	+1,80
LS-Mittelwert-Differenz (Luspatercept – Placebo) (95 % KI) ^c	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall.

^a Differenz der Anteile (Luspatercept + BSC – Placebo + BSC) und 95 % KI geschätzt nach dem unbedingten exakten Test.

^b Schätzungen basieren auf einem ANCOVA-Modell mit geografischen Regionen und Transfusionslast-Ausgangswert als Kovariaten.

* Placebo-Patienten werden bis vor dem Wechsel zu Luspatercept beurteilt. Für die rollierende Analyse zu beliebigen aufeinanderfolgenden 12/24 Wochen enthält der Luspatercept Behandlungs-Arm keine Placebo-Patienten, die zu Luspatercept gewechselt sind.

Eine Reduktion der mittleren Serumferritinspiegel gegenüber dem Ausgangswert wurde im Luspatercept-Arm beobachtet im Vergleich zu einem Anstieg bei Placebo in Woche 48 (-235,56 µg/l vs. +107,03 µg/l), woraus sich eine Least Square Mittelwert-Therapie-Differenz von -342,59 µg/l (95 %-KI: -498,30; -186,87) ergab.

Insgesamt 85 % (147/173) der Luspatercept-Responder, die mindestens eine 33%ige Reduktion der Transfusionslast während eines Intervalls von 12 aufeinanderfolgenden Wochen erreichten, hatten zum Zeitpunkt der Analyse 2 oder mehr Episoden des Ansprechens.

Nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) bei erwachsenen Patienten mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen β-Thalassämie verbunden war, untersucht (Hb-Konzentration ≤ 10 g/dl).

Insgesamt 145 erwachsene Patienten, die EK-Transfusionen erhielten (0-5 EK-Einheiten während des 24-Wochen-Zeitraums vor der Randomisierung) und einen Hb-Ausgangswert von ≤ 10 g/dl (definiert als Durchschnittswert von mindestens 2 Hb-Messungen im Abstand von ≥ 1 Woche innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung) aufwiesen, wurden zu einer Behandlung mit Luspatercept (N = 96) oder Placebo (N = 49) subkutan alle 3 Wochen randomisiert. Bei der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach ihrem Hb-Ausgangswert und anhand ihres wöchentlichen Domäne-Scores für Müdigkeit/Schwäche (Tiredness/Weakness, T/W) aus dem NTDT-PRO-Fragebogen (nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie, NTDT; Patient reported outcome, PRO). Eine Dosistitration bis 1,25 mg/kg war erlaubt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Hb-Wert verzögert oder reduziert werden. Bei insgesamt 53 % der mit Luspatercept behandelten Patienten (N = 51) und bei 92 % der mit Placebo behandelten Patienten (N = 45) wurde die Dosis im Laufe des 48-wöchigen Behandlungszeitraums auf 1,25 mg/kg erhöht. Von den mit Luspatercept behandelten Patienten waren 96 % mindestens 6 Monate lang und 86 % mindestens 12 Monate lang exponiert. Insgesamt 89 (92,7 %) der Patienten, die Luspatercept erhielten, und 35 (71,4 %) der Patienten, die Placebo erhielten, schlossen 48 Behandlungswochen ab.

Alle Patienten kamen für eine BSC in Frage, die EK-Transfusionen, Eisenchelatoren, Einsatz von antibiotischer, antiviraler und antimykotischer Therapie sowie Nahrungsergänzungsmittel je nach Bedarf umfasste. Eine begleitende Anämie-Behandlung mit Bluttransfusionen war nach Ermessen des Arztes erlaubt, wenn der Hb-Wert niedrig war, Anämie-Symptome (z. B. behandlungsbedürftige hämodynamische oder pulmonale Beeinträchtigungen) oder Begleiterkrankungen vorlagen. Patienten mit Hb S/β-Thalassämie oder alpha (α)-Thalassämie oder mit schweren Organerkrankungen (Leber-, Herz-, Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz), aktiver Hepatitis C oder B oder HIV waren von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit kurz zurückliegender tiefer Venenthrombose (TVT) oder Schlaganfall oder kurz zurückliegender Anwendung von ESA, Behandlung mit Immunsuppressiva oder Hydroxycarbamid sowie Patienten mit chronischer Antikoagulationstherapie oder nicht eingestellter Hypertonie. Nur eine begrenzte Zahl von Patienten mit Begleiterkrankungen in Verbindung mit einer zugrunde liegenden Anämie, wie z. B. pulmonale Hypertonie, Leber- und Nierenerkrankungen und Diabetes, wurde in die Studie aufgenommen.

Die wichtigsten Ausgangsmerkmale der Erkrankung in der Intention-To-Treat (ITT)-Population mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-002 sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Demografische Daten und Ausgangs-Krankheitsmerkmale von Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-002 vor Therapiebeginn

	ITT-Population	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Demographische Daten		
Alter (Jahre) Median (min, max)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Ethnische Abstammung, n (%) Asiatisch Weißhäutig Sonstige	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Krankheitsmerkmale		
β-Thalassämie-Diagnose, n (%) β-Thalassämie HbE/β-Thalassämie β-Thalassämie in Kombination mit α-Thalassämie	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Hb-Ausgangswert^a (g/dl) Median (min, max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Patienten mit mittlerer Hb-Ausgangswert-Kategorie^a (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Ausgangswert des NTDT-PRO T/W Domäne-Scores^b, n (%) Median (min, max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Ausgangswert der NTDT-PRO T/W Domäne-Score-Kategorie^b, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)

	ITT-Population	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Ausgangswert der Transfusionslast (Einheiten/24 Wochen) Median (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Splenektomie, n (%) Ja	34 (35,4)	26 (53,1)
MRT LIC (mg/g Trockengewicht)^c, n Median (min, max)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
MRT Milzvolumen (cm³), n Median (min, max)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
ICT Anwendung zu Behandlungsbeginn, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Serumferritin-Ausgangswert (µg/l)^d Median (min, max)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb = Hämoglobin; HbE = Hämoglobin E; ICT = Eisenchelatherapie; LIC = Leber-Eisenkonzentration; max = Maximum; min = Minimum; MRT = Magnetresonanztomographie; NTDT-PRO T/W = von Patienten berichtetes Ergebnis für den Domäne-Score von Müdigkeit und Schwäche im Fragebogen für nicht-transfusionsabhängige β -Thalassämie.

^a Mittel von mindestens 2 Hb-Werten des Zentrallabors während des 28-tägigen Screeningzeitraums.

^b Ausgangswert definiert als Durchschnitt der vorliegenden Angaben zum NTDT-PRO T/W Domäne-Score über 7 Tage vor Dosis 1 an Tag 1.

^c Der LIC-Wert war entweder der Wert, der mit dem elektronischen Prüfbogen (eCRF) erfasst wurde, oder der Wert, der von den T2*- , R2*- oder R2-Parametern abgeleitet wurde, je nachdem, welche Verfahren und welche Software für die LIC-Akquisition im MRT eingesetzt wurden.

^d Der mittlere Serumferritin-Ausgangswert wurde in den 24 Wochen bei oder vor Dosis 1 an Tag 1 berechnet. Der ICT-Ausgangswert wurde während der 24 Wochen bei oder vor Dosis 1 an Tag 1 berechnet.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind unten zusammengefasst.

Tabelle 17: Wirksamkeitsergebnisse von Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-002

	ITT-Population	
Endpunkt	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Primärer Endpunkt Anstieg des mittleren Hb-Werts um ≥ 1 g/dl gegenüber dem Ausgangswert über das durchgehende 12-Wochen-Intervall (ohne Transfusionen)		
• Woche 13-24 Ansprechrate ^a , n [(%) (95%-KI)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-Wert ^c	< 0,0001	

KI = Konfidenzintervall; Hb = Hämoglobin

^a Definiert als Anzahl der Patienten mit einem Hb-Wert-Anstieg ≥ 1 g/dl ohne EK-Transfusionen im Vergleich zum Ausgangswert (d. h. der Durchschnitt von ≥ 2 Hb-Messungen im Abstand von ≥ 1 Woche innerhalb von 4 Wochen vor Dosis 1 an Tag 1).

^b Das 95% KI für die Ansprechrate (%) wurde nach dem exakten Clopper-Pearson-Verfahren geschätzt.

^c Das Odds Ratio (Luspatercept vs. Placebo) mit 95% KI und p-Wert wurde anhand des CMH-Tests geschätzt, stratifiziert nach der Hb-Kategorie zu Behandlungsbeginn ($< 8,5$ vs. $\geq 8,5$ g/dl) und der NTDT-PRO T/W Domäne-Score-Kategorie (≥ 3 vs. < 3) zu Behandlungsbeginn, definiert als Kovariaten bei der Randomisierung. Hinweis: Patienten mit fehlenden Hb-Werten für Wochen 13-24 wurden in der Analyse als Non-Responder eingestuft.

Insgesamt 77,1 % der mit Luspatercept behandelten Patienten erzielten einen Anstieg des mittleren Hb-Werts von ≥ 1 g/dl gegenüber dem Ausgangswert über das durchgehende 12-Wochen-Intervall (ohne EK-Transfusionen) (Wochen 13–24). Dieser Effekt blieb bei den 57,3 % der Patienten, die bis Woche 144 behandelt wurden, erhalten.

Kinder und Jugendliche

- *Myelodysplastische Syndrome*

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Reblozyl eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in myelodysplastischen Syndromen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

- *β-Thalassämie*

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Reblozyl in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Alter von mehr als 6 Jahren für β-Thalassämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei gesunden Freiwilligen und bei Patienten wird Luspatercept nach subkutaner Verabreichung langsam resorbiert, wobei die maximale Serumkonzentration ($C_{\max}$) in allen Dosisstufen oft etwa 7 Tage nach der Dosisgabe beobachtet wird. Aus der Populations-pharmakokinetischen (PK) Analyse geht hervor, dass die Resorption von Luspatercept in den Blutkreislauf über den Bereich der untersuchten Dosen hinweg linear erfolgt und die Resorption vom Ort der subkutanen Injektion (Oberarm, Oberschenkel oder Bauch) nicht signifikant beeinflusst wird. Die interindividuelle Variabilität der Fläche unter der Kurve (area under the curve; AUC) betrug etwa 37 % sowohl bei β-Thalassämie- als auch bei MDS-Patienten.

Verteilung

Bei den empfohlenen Dosen betrug das geometrische mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 9,56 l für MDS-Patienten und 7,26 l für β-Thalassämie-Patienten. Das geringe Verteilungsvolumen deutet darauf hin, dass Luspatercept hauptsächlich auf extrazelluläre Flüssigkeiten beschränkt bleibt, im Einklang mit seiner großen Molekülmasse.

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Luspatercept von allgemeinen Proteinabbauprozessen zu Aminosäuren katabolisiert wird.

Elimination

Es ist nicht zu erwarten, dass Luspatercept aufgrund der großen Molekülmasse, welche für die glomeruläre Barriere zu groß ist, über den Urin ausgeschieden wird. Bei den empfohlenen Dosen betrug die geometrische mittlere scheinbare Gesamt-Clearance 0,47 l/d für MDS-Patienten und 0,44 l/d für β-Thalassämie-Patienten. Die geometrische mittlere Halbwertszeit im Serum lag bei ungefähr 14,1 Tagen für MDS-Patienten und 11 Tagen für β-Thalassämie-Patienten.

Linearität/Nicht-Linearität

Der Anstieg von Luspatercept $C_{\max}$ und AUC im Serum ist ungefähr proportional zur Erhöhung der Dosis von 0,125 bis 1,75 mg/kg. Die Luspatercept-Clearance war unabhängig von Dosis oder Zeit.

Bei Verabreichung alle drei Wochen erreicht die Serumkonzentration von Luspatercept den Steady State nach 3 Dosen bei einem Kumulationsquotienten von etwa 1,5.

Hb-Ansprechen

Bei Patienten, die < 4 Einheiten von EK-Transfusionen in den 8 Wochen vor der Studie erhielten, erhöhte sich das Hb innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung und der Anstieg korrelierte mit der Zeit bis zum Erreichen von Luspatercept $C_{\max}$. Der größte mittlere Hb-Anstieg wurde nach der ersten Dosis verzeichnet, mit weiteren kleineren Anstiegen nach weiteren Dosen. Der Hb-Spiegel erreichte ungefähr 6 bis 8 Wochen nach der letzten Dosis (0,6 bis 1,75 mg/kg) wieder den Ausgangswert. Die zunehmende Serumexposition (AUC) von Luspatercept war mit einem größeren Hb-Anstieg bei Patienten mit ESA-refraktärem oder -intolerantem MDS oder β -Thalassämie verbunden.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie, die eine Ausgangs-Transfusionslast von 0 bis 5 Einheiten innerhalb von 24 Wochen aufwiesen, ging eine Erhöhung der Serumexposition von Luspatercept (zeitgemittelte AUC) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Hb-Anstiegs (≥ 1 g/dl oder $\geq 1,5$ g/dl) sowie einem längeren Anhalten derartiger Hb-Anstiege einher. Die Luspatercept-Serumkonzentration, bei der 50 % der maximalen stimulierenden Wirkung auf die Hb-Bildung erreicht werden, wurde auf 7,6 μ g/ml geschätzt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Populations-PK-Analyse für Luspatercept umfasste Patienten im Alter von 27 bis 95 bzw. 18 bis 71 Jahren für MDS- bzw. β -Thalassämie-Patienten, mit einem medianen Alter von 72,5 Jahren bei MDS-Patienten und von 33 Jahren für β -Thalassämie-Patienten. Über die Altersgruppen wurde bei MDS-Patienten (≤ 64 , 65–74 und ≥ 75 Jahre) oder bei Patienten mit β -Thalassämie (18 bis 71 Jahre) kein klinisch signifikanter Unterschied in der AUC oder Clearance festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Die Populations-PK-Analyse für Luspatercept umfasste Patienten mit normaler Leberfunktion (BIL, ALT und AST $\leq$ ONG; N = 62 für β -Thalassämie-Patienten und N = 311 für MDS-Patienten), leichter Leberfunktionsstörung (BIL > 1 – $1,5 \times$ ONG und ALT oder AST $> 1,5 \times$ ONG; N = 89 für β -Thalassämie-Patienten und N = 126 für MDS-Patienten), mittelschwerer Leberfunktionsstörung (BIL $> 1,5$ – $3 \times$ ONG, alle ALT oder AST; N = 157 für β -Thalassämie-Patienten und N = 32 für MDS-Patienten) oder schwerer Leberfunktionsstörung (BIL $> 3 \times$ ONG, alle ALT oder AST; N = 73 für β -Thalassämie-Patienten und N = 1 für MDS-Patienten), wie in den Kriterien für Leberfunktionsstörung des National Cancer Institute definiert. Auswirkungen der Leberfunktionskategorien, erhöhten Leberenzymwerte (ALT oder AST, bis zu $3 \times$ ONG) und erhöhtes Gesamt-BIL (4–246 μ mol/l) auf die Luspatercept-Clearance wurden nicht beobachtet. Zwischen den Leberfunktionsgruppen wurde kein klinisch signifikanter Unterschied im mittleren Steady State $C_{\max}$ und AUC festgestellt. Die PK-Daten sind nicht ausreichend für Patienten mit Leberenzymwerten (ALT oder AST) $\geq 3 \times$ ONG. Für Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) liegen keine PK-Daten vor, weil dazu keine spezielle Studie durchgeführt wurde.

Nierenfunktionsstörung

Die Populations-PK-Analyse für Luspatercept umfasste Patienten mit normaler Nierenfunktion (individuelle eGFR ≥ 90 ml/min, N = 302 für β -Thalassämie-Patienten und N = 169 für MDS-Patienten), leichter Nierenfunktionsstörung (individuelle eGFR 60 bis 89 ml/min, N = 74 für β -Thalassämie-Patienten und N = 204 für MDS-Patienten) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (individuelle eGFR von 30 bis 59 ml/min, N = 4 für β -Thalassämie-Patienten und N = 88 für MDS-Patienten) gemäß der MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*). Die Luspatercept-Serumkonzentration (AUC) im Steady-State war bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um 24 % bis 41 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Für Patienten mit schwerer

Nierenfunktionsstörung (individuelle eGFR < 30 ml/min) oder terminaler Nierenerkrankung sind PK-Daten nicht verfügbar.

Andere intrinsische Faktoren

Die folgenden Populations-Merkmale haben keine klinisch signifikante Wirkung auf Luspatercept AUC oder Clearance: Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit (Asiaten vs. Weiße).

Die folgenden Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn hatten keine klinische signifikante Wirkung auf die Luspatercept-Clearance: Serum-Erythropoetinspiegel (2,4 – 1680 U/l für β -Thalassämie-Patienten und 7,80 – 2920 U/l für MDS-Patienten), EK-Transfusionslast (0-43,4 Einheiten/24 Wochen), MDS-Ringsideroblasten, β -Thalassämie-Genotyp (β^0/β^0 vs. non- β^0/β^0) und Splenektomie.

Das Verteilungsvolumen und die Clearance von Luspatercept erhöhten sich mit zunehmendem Körpergewicht (33-124 kg), was das körperlsgewichtsbaftere Dosierungsschema unterstützt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei einmaliger und bei wiederholter Gabe

Nach wiederholter Verabreichung von Luspatercept traten bei Ratten folgende Toxizitäten auf: membranoproliferative Glomerulonephritis; Verstopfung, Nekrosen und/oder Mineralisation der Nebennieren; hepatozelluläre Vakuolisierung und Nekrose; Mineralisation des Drüsenmagens und verminderte Herz- und Lungengewichte ohne damit verbundene histologische Befunde. Geschwollene hintere Extremitäten/Füße wurden in mehreren Studien an Ratten und Kaninchen beobachtet (einschließlich der Untersuchungen bei Jungtieren und zur Reproduktionstoxizität). Bei einem der Jungtiere der Ratten korrelierte dies histopathologisch mit der Bildung von neuem Knochengewebe, Fibrose und Entzündung. Membranoproliferative Glomerulonephritis wurde auch bei Affen beobachtet. Zusätzliche Toxizitäten bei Affen umfassten: vaskuläre Degeneration und entzündliche Infiltrate im Plexus choroideus.

Für die 6-monatige Toxizitätsstudie, die längste Studiendauer an Affen, lag die Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NOAEL) bei 0,3 mg/kg (dies entspricht dem 0,3fachen der klinischen Exposition von 1,75 mg/kg alle 3 Wochen). Für Ratten wurde kein NOAEL bestimmt, die niedrigste Dosis mit beobachteter schädlicher Wirkung (LOAEL) lag in der 3-monatigen Studie an Ratten bei 1 mg/kg (entsprechend dem 0,9fachen der klinischen Exposition von 1,75 mg/kg alle 3 Wochen).

Karzinogenese und Mutagenese

Bisher wurden keine Studien zur Kanzerogenität oder zur Mutagenität von Luspatercept durchgeführt. Hämatologische Malignitäten wurden bei 3 von 44 Ratten festgestellt, die in der höchsten Dosisgruppe (10 mg/kg) zur definitiven Bewertung der Toxizität bei Jungtieren untersucht wurden. Ein Auftreten dieser Tumoren bei jungen Tieren ist ungewöhnlich und ein Zusammenhang zur Luspatercept-Therapie kann nicht ausgeschlossen werden. Die Dosis von 10 mg/kg, bei welcher Tumoren beobachtet wurden, entspricht etwa der vierfachen Exposition einer klinischen Dosis von 1,75 mg/kg alle drei Wochen.

Keine anderen proliferativen oder präneoplastischen Läsionen, die auf Luspatercept zurückzuführen wären, wurden bei anderen Spezies in anderen nicht-klinischen Sicherheitsstudien mit Luspatercept beobachtet, einschließlich der 6-monatigen Studie an Affen.

Fertilität

In einer Fertilitätsstudie bei Ratten reduzierte die Verabreichung von Luspatercept an weibliche Tiere in höheren Dosen als die momentan empfohlene höchste Dosis beim Menschen die durchschnittliche Anzahl der Corpora lutea, Implantationen und lebensfähigen Embryonen. Keine derartigen Wirkungen wurden beobachtet, wenn die Exposition bei Tieren das 1,5fache der klinischen Exposition betrug. Die Auswirkungen auf die Fertilität bei weiblichen Ratten waren reversibel nach einer 14-wöchigen Erholungsphase.

Die Verabreichung von Luspatercept an männliche Ratten in Dosen, die höher waren als die derzeit empfohlene Höchstdosis beim Menschen, hatte keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane oder auf ihre Fähigkeit, sich zu paaren und lebensfähige Embryonen zu zeugen. Die höchste bei männlichen Ratten untersuchte Dosis ergab etwa das 7fache der klinischen Exposition.

Embryofetale Entwicklung (embryo-fetal development; EFD)

Toxikologische Studien zur embryofetalen Entwicklung (zur Ermittlung des Dosisbereichs und zur abschließenden Beurteilung) wurden an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt. In den entscheidenden Studien wurden zweimal während der Organogenese Dosen von bis zu 30 mg/kg oder 40 mg/kg wöchentlich verabreicht. Luspatercept wirkte bei der Ratte selektiv entwicklungstoxisch (Muttertier nicht betroffen; Fetus betroffen), beim Kaninchen entwicklungstoxisch für das Muttertier und für den Fetus (Muttertier und Fetus betroffen). Es gab bei beiden Spezies embryofetale Wirkungen, darunter Reduktion der Anzahl lebender Feten und der fetalen Körpergewichte, Anstieg von Resorptionen, Postimplantationsverluste, Skelettveränderungen und bei Feten von Kaninchen Fehlbildungen der Rippen und Wirbel. Bei beiden Spezies wurden in den EFD-Studien Effekte von Luspatercept in der niedrigsten untersuchten Dosis, 5 mg/kg, beobachtet, welche einer geschätzten Exposition bei Ratten und Kaninchen von etwa dem 2,7fachen bzw. 5,5fachen der geschätzten klinischen Exposition entspricht.

Prä- und postnatale Entwicklung

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung mit Dosisstufen von 3, 10 oder 30 mg/kg, verabreicht einmal alle 2 Wochen von Trächtigkeitstag (TT) 6 bis zum postnatalen Tag (PNT) 20, waren die schädlichen Wirkungen bei allen Dosen geringeres Körpergewicht der F₁-Jungtiere bei beiden Geschlechtern bei der Geburt, während der Stillzeit und nach der Entwöhnung (PNT 28); geringeres Körpergewicht im Zeitraum vor der Paarung (Woche 1 und 2) bei den F₁-Weibchen (schädlich nur bei Dosis 30 mg/kg) und geringeres Körpergewicht in F₁-Männchen im Zeitraum vor der Paarung, während und nach der Paarung und mikroskopische Nierenbefunde bei F₁-Jungtieren. Weitere, nicht-schädliche Ergebnisse waren verzögerte männliche Geschlechtsreife bei Dosen von 10 und 30 mg/kg. Die Verzögerung bei Wachstum und die unerwünschten Nierenbefunde in der F₁-Generation schlossen die Festlegung eines NOAEL für allgemeine und entwicklungsbezogene Toxizität der F₁-Generation aus. Es gab jedoch für keine Dosisstufe und bei keinem der Geschlechter Auswirkungen auf Verhaltensindizes, Fertilität und Reproduktionsparameter, daher wurde für Verhalten, Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit bei F₁-Tieren von einem NOAEL von 30 mg/kg ausgegangen. Luspatercept passiert die Plazenta von trächtigen Ratten und Kaninchen und geht in die Milch säugender Ratten über.

Juvenile Toxizität

In einer Studie an jungen Ratten wurde Luspatercept vom postnatalen Tag (PNT) 7 bis PNT 91 mit 0, 1, 3 oder 10 mg/kg verabreicht. Viele der Befunde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei erwachsenen Ratten wiederholten sich bei jungen Ratten. Darunter waren Glomerulonephritis in der Niere, Blutung/Stauung, Nekrose und Mineralisation der Nebenniere, Mineralisation der Mukosa im Magen, geringere Herzgewichte und geschwollene hintere

Extremitäten/Füße. Luspatercept-bezogene Befunde, die ausschließlich bei jungen Ratten vorkamen, waren tubuläre Atrophie/Hypoplasie des Nierenmarks, spätere mittlere Geschlechtsreife bei Männchen, Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung (niedrigere Paarungsindizes) und nicht-schädliche Verminderungen der Knochendichte bei männlichen und weiblichen Ratten. Die Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung wurden nach einer Erholungsphase von mehr als 3 Monaten beobachtet, was auf eine dauerhafte Wirkung schließen lässt. Obwohl nicht untersucht wurde, ob die tubuläre Atrophie/Hypoplasie reversibel ist, werden diese Wirkungen ebenfalls als irreversibel angesehen. Nebenwirkungen auf die Niere und die Geschlechtsorgane wurden bei klinisch relevanten Expositionsniveaus und bei der niedrigsten untersuchten Dosis beobachtet. Daher erfolgte keine Festlegung eines NOAEL. Außerdem wurden bei 3 von 44 Ratten, die in der höchsten Dosisgruppe (10 mg/kg) untersucht wurden, hämatologische Malignitäten festgestellt. Diese Befunde werden alle als potenzielle Risiken für Kinder und Jugendliche betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (E330)
Natriumcitrat (E331)
Polysorbat 80 (E433)
Sucrose
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche
5 Jahre.

Nach der Rekonstitution

Bei Aufbewahrung in der Originalverpackung wurde die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels für bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur ($\leq 25\text{ °C}$) oder für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen verantwortlich, die einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten dürfen.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

3-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit hydrophober Innenschicht, verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen und Aluminiumversiegelung mit einem gelben Flip-Off-Verschluss aus Polypropylen.

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

3-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit hydrophober Innenschicht, verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen und Aluminiumversiegelung mit einem orangefarbenen Flip-Off-Verschluss aus Polypropylen.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Reblozyl muss vor der Verabreichung vorsichtig rekonstituiert werden. Aggressives Schütteln ist zu vermeiden.

Rekonstitution des Arzneimittels

Reblozyl wird als lyophilisiertes Pulver zur Rekonstitution vor der Anwendung geliefert. Zur Rekonstitution von Reblozyl darf nur Wasser für Injektionszwecke (WFI) verwendet werden.

Die erforderliche Anzahl an Reblozyl-Durchstechflaschen ist zu rekonstituieren, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Für die Rekonstitution muss eine Spritze mit geeigneter Skalierung verwendet werden, um die korrekte Dosis sicherzustellen.

Die folgenden Schritte sind bei der Rekonstitution zu befolgen:

1. Entfernen Sie den farbigen Verschluss von der Durchstechflasche und wischen Sie diese oben mit einem Alkoholtupfer ab.
2. Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Geben Sie 0,68 ml WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen. Eine Einzeldosis-Durchstechflasche von 25 mg ergibt mindestens 0,5 ml Luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Geben Sie 1,6 ml WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen. Eine Einzeldosis-Durchstechflasche von 75 mg ergibt mindestens 1,5 ml Luspatercept 50 mg/ml.

3. Entsorgen Sie die zur Rekonstitution verwendete Nadel und Spritze. Verwenden Sie sie nicht für die subkutane Injektion.
4. Schwenken Sie die Durchstechflasche in einer kreisförmigen Bewegung vorsichtig 30 Sekunden lang. Danach stoppen Sie die Schwenkbewegung und lassen die Durchstechflasche für 30 Sekunden aufrecht ruhen.
5. Prüfen Sie die Durchstechflasche auf nicht gelöstes Pulver in der Lösung. Wenn nicht gelöstes Pulver vorhanden ist, wiederholen Sie Schritt 4, bis das Pulver vollständig gelöst ist.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und schwenken Sie sie in dieser Position für 30 Sekunden. Drehen Sie die Durchstechflasche wieder in die aufrechte Position und lassen Sie sie für 30 Sekunden ruhen.

7. Wiederholen Sie Schritt 6 sieben weitere Male, um die vollständige Rekonstitution des Produkts an den Seiten der Durchstechflasche zu gewährleisten.
8. Untersuchen Sie die zubereitete Lösung vor der Verabreichung visuell. Nach ordnungsgemäßer Mischung ist die rekonstituierte Reblozyl-Lösung eine farblose, leicht gelbliche, klare bis leicht schillernde Lösung ohne sichtbare Schweb- und Fremdpartikel. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn nicht gelöstes Produkt oder Schweb- und Fremdpartikel sichtbar sind.
9. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, siehe Abschnitt 6.3 zu Lagerbedingungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juni 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Ein aktualisierter RMP wird zum vom CHMP vereinbarten Zeitpunkt vorgelegt.

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor Markteinführung von Reblozyl in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sich mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Ausbildungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, einigen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Reblozyl in Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachpersonen, die beabsichtigen, Reblozyl zu verschreiben, ein Informationspaket für medizinische Fachpersonen erhalten, das Folgendes enthält:

1. Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist
2. Checkliste für medizinische Fachpersonen
3. Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter).

Checkliste für medizinische Fachpersonen

Die Checkliste für medizinische Fachpersonen ist vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen.

Die Checkliste für medizinische Fachpersonen sollte folgende wichtige Mitteilungen enthalten:

- Informationen über tierexperimentelle Studien, die eine Luspatercept-Reproduktions- und Embryo-Fötus-Toxizität zeigen und daher während der Schwangerschaft kontraindiziert sind.
- Hinweis darauf, dass Luspatercept während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütung anwenden, kontraindiziert sind.
- Notwendigkeit einer Beratung vor Behandlungsbeginn und regelmäßig danach in Bezug auf das potenzielle teratogene Risiko von Luspatercept sowie hinsichtlich der erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos.
- Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, und der verschreibende Arzt muss sich vergewissern, dass das Ergebnis negativ ist. Der Test muss in angemessenen Abständen wiederholt werden.
- Die Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden.
- Während der Behandlung dürfen Frauen nicht schwanger werden. Wenn eine Frau schwanger wird oder schwanger werden möchte, sollte die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Luspatercept und für mindestens 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden.

- Notwendigkeit einer Beratung im Falle einer Schwangerschaft und Bewertung des Ausgangs einer Schwangerschaft.
- Sollte während der Behandlung oder innerhalb von 3 Monaten nach Abbruch der Behandlung mit Luspatercept eine Schwangerschaft eintreten, erinnern Sie die Patientin daran, dass die Schwangerschaft, unabhängig davon, ob unerwünschte Ergebnisse beobachtet wurden, dem medizinischen Fachpersonal, der zuständigen nationalen Behörde und/oder BMS gemeldet werden sollte. Nutzen Sie dazu die im Informationsmaterial angegebene lokale E-Mail-Adresse bzw. URL.

Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter)

Die medizinische Fachperson muss der Frau im gebärfähigen Alter die Patientenkarte zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen. Vor jeder weiteren Verabreichung muss die medizinische Fachperson sich von der Frau im gebärfähigen Alter bestätigen lassen, dass sie eine Patientenkarte hat, und ihr bei Bedarf eine weitere Karte aushändigen.

Die Patientenkarte sollte folgende wichtige Mitteilungen enthalten:

- Anweisungen für Frauen im gebärfähigen Alter über:
- Die Notwendigkeit eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses vor Beginn der Behandlung mit Luspatercept bei Frauen im gebärfähigen Alter.
- Die Notwendigkeit, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Luspatercept und für mindestens 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Die Notwendigkeit, dem Arzt jede vermutete oder bestätigte Schwangerschaft zu melden, die während oder im Zeitraum von mindestens drei Monaten nach Absetzen der Behandlung auftritt.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Luspatercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Polysorbat 80 (E433), Sucrose, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1452/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

REBLOZYL 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

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

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Luspatercept
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Luspatercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 75 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Polysorbat 80 (E433), Sucrose, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1452/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

REBLOZYL 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

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

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Luspatercept
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Luspatercept

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Reblozyl und wofür wird es angewendet?

Reblozyl enthält den Wirkstoff Luspatercept. Es wird angewendet für:

Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome (MDS) ist der Überbegriff für viele verschiedene Erkrankungen des Blutes und des Knochenmarks.

- Rote Blutkörperchen werden abnorm und entwickeln sich nicht richtig.
- Patienten können eine Reihe von Anzeichen und Symptomen zeigen, etwa eine niedrige Zahl roter Blutkörperchen (Anämie) und benötigen gegebenenfalls Transfusionen von roten Blutkörperchen.

Reblozyl wird bei Erwachsenen mit Anämie, die durch MDS verursacht wird und Transfusionen von roten Blutkörperchen erfordert, angewendet.

Beta-Thalassämie

β-Thalassämie ist eine Bluterkrankung, die genetisch vererbt wird.

- Es beeinträchtigt die Produktion von Hämoglobin.
- Patienten können eine Reihe von Anzeichen und Symptomen zeigen, etwa eine niedrige Zahl roter Blutkörperchen (Anämie) und benötigen gegebenenfalls Transfusionen von roten Blutkörperchen.

Reblozyl wird zur Behandlung von Anämie bei Erwachsenen mit β-Thalassämie angewendet, die entweder regelmäßige oder keine regelmäßigen Transfusionen roter Blutkörperchen benötigen.

Wie Reblozyl wirkt

Reblozyl verbessert die Fähigkeit Ihres Körpers, rote Blutkörperchen zu produzieren. Rote Blutkörperchen enthalten Hämoglobin, welches das Protein ist, das Sauerstoff durch Ihren gesamten Körper transportiert. Wenn Ihr Körper mehr rote Blutkörperchen produziert, erhöht sich Ihr Hämoglobinwert.

Für Patienten mit MDS und β -Thalassämie, die regelmäßige Bluttransfusionen benötigen
Wenn Sie Reblozyl erhalten, kann der Bedarf für Transfusionen von roten Blutkörperchen vermieden werden oder sinken.

- Transfusionen mit roten Blutkörperchen können zu abnorm hohen Eisenkonzentrationen im Blut und in verschiedenen Organen des Körpers führen. Dies kann mit der Zeit schädlich sein.

Für Patienten mit β -Thalassämie, die keine regelmäßigen Bluttransfusionen benötigen
Wenn Sie Reblozyl erhalten, kann Ihre Anämie durch Erhöhung Ihrer Hämoglobin-Werte verbessert werden.

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

Reblozyl darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Luspatercept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind (siehe Abschnitt über Schwangerschaft)
- wenn Sie eine Behandlung zur Kontrolle von herdbildenden Blutzellen außerhalb des Knochenmarks (Herde extramedullärer Hämatopoese, EMH-Herde) benötigen

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor dieses Arzneimittel angewendet wird, wenn:

- Sie ein Patient mit β -Thalassämie sind:
 - und Ihre Milz entfernt wurde. Sie haben möglicherweise ein höheres Risiko, dass sich ein Blutgerinnsel bildet. Ihr Arzt wird mit Ihnen andere mögliche Risikofaktoren besprechen, die Ihr Risiko erhöhen können – dazu gehören:
 - Hormonersatztherapie oder
 - ein früheres Blutgerinnsel
- Sie ein Patient mit MDS sind:
 - und Sie einen Schlaganfall oder Probleme mit dem Herzen oder dem Blutkreislauf hatten. Sie haben möglicherweise ein höheres Risiko, ein Blutgerinnsel zu bekommen.
Ihr Arzt kann vorbeugende Maßnahmen oder Arzneimittel einsetzen, um bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Blutgerinnsels zu verringern.
- Sie starke Rückenschmerzen haben, die nicht abklingen, Taubheitsgefühl oder Schwäche oder einen Verlust der willkürlichen Bewegung von Beinen, Händen oder Armen feststellen oder Ihre Darm- und Blasenentleerung nicht mehr kontrollieren können (Inkontinenz). Dies können Symptome von EMH-Herden und einer Kompression des Rückenmarks sein.
- Sie jemals Bluthochdruck hatten, denn Reblozyl kann den Blutdruck erhöhen. Ihr Blutdruck wird überprüft, bevor Sie Reblozyl erhalten, und während der gesamten Behandlung. Sie erhalten Reblozyl nur, wenn Ihr Blutdruck eingestellt ist.
- Sie eine Erkrankung haben, welche die Festigkeit und Gesundheit Ihrer Knochen beeinträchtigt (Osteopenie und Osteoporose). Möglicherweise besteht für Sie ein Risiko, dass es bei Ihnen leichter zu Knochenbrüchen kommt.

Routinemäßige Untersuchungen

Vor jeder Gabe dieses Arzneimittels wird Ihr Blut untersucht. Ihr Arzt muss sicherstellen, dass Ihr Hämoglobinwert die Voraussetzungen für diese Behandlung erfüllt.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihr Arzt zusätzliche Tests durchführen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Anwendung von Reblozyl zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft

- Wenden Sie dieses Medikament nicht während der Schwangerschaft und in einem Zeitraum von mindestens 3 Monaten vor einer Schwangerschaft an. Reblozyl kann Ihr ungeborenes Kind schädigen.
- Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest veranlassen und Ihnen eine Patientenkarte aushändigen.
- Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, ein Kind zu bekommen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Stillzeit

- Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für 3 Monate nach Ihrer letzten Dosis dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.

Empfängnisverhütung

- Sie müssen während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Reblozyl eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über empfängnisverhütende Methoden, die für Sie geeignet sein könnten, während Sie das Medikament anwenden.

Fortpflanzungsfähigkeit

Bei Frauen könnte dieses Arzneimittel Fruchtbarkeitsprobleme verursachen. Dies könnte sich auf Ihre Fähigkeit auswirken, ein Kind zu bekommen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie es anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können sich müde, schwindlig oder schwach fühlen, während Sie Reblozyl anwenden. Wenn dieser Fall eintritt, dürfen Sie nicht Auto fahren bzw. Werkzeuge oder Maschinen bedienen. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Reblozyl enthält Natrium und Polysorbat 80

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 80: Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro 25 mg Durchstechflasche bzw. 0,3 mg Polysorbat 80 pro 75 mg Durchstechflasche, was jeweils 0,2 mg/ml entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bekannte Allergien haben.

3. Wie ist Reblozyl anzuwenden

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchgeführt und entschieden haben, ob Sie Reblozyl brauchen.

Reblozyl wird mittels einer Injektion unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Wie viel wird Ihnen verabreicht werden

Die Dosis hängt von Ihrem Körpergewicht in Kilogramm ab. Die Injektionen werden von einem Arzt oder medizinischen Fachpersonal verabreicht.

- Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Diese Dosis soll einmal alle drei Wochen verabreicht werden.
- Ihr Arzt wird Ihren Fortschritt prüfen und Ihre Dosis bei Bedarf ändern.

Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck überwachen, während Sie Reblozyl anwenden.

Myelodysplastische Syndrome

Die maximale Einzeldosis beträgt 1,75 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Beta-Thalassämie

Die maximale Einzeldosis beträgt 1,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Wenn Sie eine Dosis versäumen

Wenn Sie eine Injektion von Reblozyl versäumen oder ein Termin verschoben wird, erhalten Sie so bald wie möglich eine Reblozyl-Injektion. Dann wird die Gabe wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Schwierigkeiten beim Gehen oder Sprechen, Schwindelgefühl, Gleichgewichts- und Koordinationsstörung, taubes Gefühl oder Lähmung im Gesicht, Bein oder Arm (oft auf einer Seite Ihres Körpers), verschwommenes Sehen. Dies können Symptome eines Schlaganfalls sein.
- schmerzhafte Schwellung oder Engegefühl im Bein oder Arm (Blutgerinnsel).
- starke Rückenschmerzen, die nicht abklingen, Taubheitsgefühl oder Schwäche in Beinen, Händen oder Armen, Verlust willkürlicher Bein-, Hand- oder Armbewegung, Verlust der Darm- und Blasenkontrolle (Inkontinenz). Dies können Symptome von Herden extramedullärer Hämatopoese (EMH-Herden) und einer Kompression des Rückenmarks sein.
- Schwellung im Bereich um die Augen, Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen.
- allergische Reaktionen.
- Ausschläge.

Sonstige Nebenwirkungen umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Husten.
- Atemnot oder Kurzatmigkeit.
- Schwellung der Beine oder Hände.
- hoher Blutdruck ohne Symptome oder in Verbindung mit Kopfschmerzen.
- Infektion der oberen Atemwege.
- Grippe oder grippeähnliche Symptome.
- Schwindelgefühl, Kopfschmerzen.
- Durchfall, Krankheitsgefühl (Übelkeit).
- Bauchschmerzen.
- Rücken, Gelenk- oder Knochenschmerzen.
- Gefühl von Müdigkeit oder Schwäche.
- Ein- oder Durchschlafstörungen.

- Veränderungen bei Ergebnissen von Blutuntersuchungen (erhöhte Leberenzyme, Kreatinin im Blut erhöht). Dies können Anzeichen von Leber- und Nierenproblemen sein.
- Krämpfe, Schwindel, unregelmäßiger Herzschlag, geistige Verwirrung. Dies können Symptome für ein Zuviel oder Zuwenig an bestimmten Mineralien in Ihrem Körper sein (Elektrolytanomalien).

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Infektion der unteren Atemwege.
- Ohnmacht, Drehschwindel, Verwirrtheit.
- Vermindertes Verlangen zu essen.
- Bauchschmerzen.
- Knochenbrüche infolge von Trauma.
- Muskelschmerzen.
- Schmerzen in der Brust.
- verminderte Muskelkraft.
- punktförmige, runde rote/violette Flecken.
- Neigung zu Blutergüssen, Nasen- oder Zahnfleischbluten.
- starke einseitige Kopfschmerzen.
- zu schneller Herzschlag (Tachykardie).
- Rötung, Brennen oder Schmerzen an der Injektionsstelle (Reaktionen an der Injektionsstelle) oder Schwellung, Hautjucken (Hautrötung an der Injektionsstelle)
- Nieren funktionieren nicht richtig.
- verstärktes Schwitzen.
- hoher Harnsäurespiegel im Blut (in Untersuchungen nachgewiesen).
- zu wenig Flüssigkeit im Körper (Dehydrierung).
- Harnwegsinfektion.
- schaumiger Urin. Dies kann ein Anzeichen für zu viel Eiweiß in Ihrem Urin sein (Proteinurie und Albuminurie).
- Kurzatmigkeit beim Sport oder im Liegen. Dies kann ein Zeichen einer Herzinsuffizienz sein.

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Reblozyl aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht angebrochene Durchstechflaschen: Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen und der Rekonstitution sollte Reblozyl sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, wenn es sich im Originalkarton befindet, kann das rekonstituierte Arzneimittel bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur ($\leq 25\text{ °C}$) oder für bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8°C aufbewahrt werden.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Reblozyl enthält

- Der Wirkstoff ist Luspatercept. Jede Durchstechflasche enthält 25 mg oder 75 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.
- Die sonstigen Inhaltsstoffe sind Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Polysorbat 80 (E433), Sucrose, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). Siehe Abschnitt 2 – Reblozyl enthält Natrium und Polysorbat 80.

Wie Reblozyl aussieht und Inhalt der Packung

Reblozyl ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung). Reblozyl wird in Durchstechflaschen aus Glas zu 25 mg oder 75 mg Luspatercept geliefert.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Aufbewahrung des Produkts

Nicht angebrochene Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte Lösung

Bei Aufbewahrung im Originalkarton wurde die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels für bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur ($\leq 25\text{ °C}$) oder für bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen verantwortlich, die einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten dürfen.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

Dosisberechnung

Die Gesamtdosis entsprechend dem Körpergewicht (kg) des Patienten errechnet sich wie folgt:

Gesamtdosis (mg) = Dosisstärke (mg/kg) × Gewicht des Patienten (kg) alle drei Wochen.

Anleitung zur Rekonstitution

Reblozyl wird als lyophilisiertes Pulver zur Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke (WFI) geliefert. Für die Rekonstitution muss eine Spritze mit geeigneter Skalierung verwendet werden, um die korrekte Dosis sicherzustellen. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Rekonstitutionstabelle Reblozyl

Stärke	Menge WFI für die Rekonstitution	Konzentration nach Rekonstitution (nominaler Wert)
25 mg Durchstechflasche	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg Durchstechflasche	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Entfernen Sie den farbigen Verschluss von der Durchstechflasche und wischen Sie diese oben mit einem Alkoholtupfer ab.
2. Geben Sie WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen.
3. Entsorgen Sie die zur Rekonstitution verwendete Nadel und Spritze. Verwenden Sie sie nicht für die subkutane Injektion.
4. Schwenken Sie die Durchstechflasche in einer kreisförmigen Bewegung vorsichtig 30 Sekunden lang. Danach stoppen Sie die Schwenkbewegung und lassen die Durchstechflasche für 30 Sekunden aufrecht ruhen.
5. Prüfen Sie die Durchstechflasche auf nicht gelöstes Pulver in der Lösung. Wenn nicht gelöstes Pulver vorhanden ist, wiederholen Sie Schritt 4, bis das Pulver vollständig gelöst ist.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf schwenken Sie sie in dieser Position für 30 Sekunden. Drehen Sie die Durchstechflasche wieder in die aufrechte Position und lassen Sie sie für 30 Sekunden ruhen.
7. Wiederholen Sie Schritt 6 sieben weitere Male, um die vollständige Auflösung von Material an den Seiten der Durchstechflasche zu gewährleisten.
8. Untersuchen Sie die zubereitete Lösung vor der Verabreichung visuell. Nach ordnungsgemäßer Mischung ist Reblozyl rekonstituierte Lösung eine farblose leicht gelbliche, klare bis leicht schillernde Lösung ohne sichtbare Schweb- und Fremdpartikel. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn nicht gelöstes Produkt oder Schweb- und Fremdpartikel sichtbar sind.
9. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, siehe Abschnitt *Aufbewahrung des Produkts*, oben.

Art der Anwendung

Wurde die rekonstituierte Reblozyl-Lösung gekühlt, sollte sie 15–30 Minuten vor der Injektion aus der Kühlung genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann. Dies ermöglicht eine angenehmere Injektion.

Die empfohlene maximale Menge des Arzneimittels pro Injektionsstelle ist 1,2 ml. Werden mehr als 1,2 ml benötigt, sollte das Gesamtvolumen Reblozyl gleichmäßig auf mehrere Injektionen aufgeteilt und an separaten Stellen verabreicht werden unter Verwendung der gleichen Körperstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Körpers. Rekonstituieren Sie die erforderliche Anzahl an Reblozyl-Durchstechflaschen, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

Injizieren Sie Reblozyl subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch.

Verwenden Sie bei der Verabreichung mehrerer subkutaner Injektionen jeweils eine neue Spritze und Nadel. Reste sind zu verwerfen. Es darf nicht mehr als eine Dosis aus einer Durchstechflasche verabreicht werden.

Entsorgung

Beseitigen Sie nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen.