

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet 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 mit Reblozyl 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 Dosisgabe 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 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen.

- *Myelodysplastische Syndrome*

Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis 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 1).

- *Transfusionsabhängige β -Thalassämie*

Bei Patienten, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der Anfangsdosis 1,0 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 2).

- *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 2). 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 1: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS

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

Tabelle 2: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei β -Thalassämie

<u>Aktuelle Dosis</u>	<u>Erhöhte Dosis</u>
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 $\geq 11,5$ g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert $\leq 11,0$ 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 3: 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 4: 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 5 aufgeführt.

Tabelle 5: 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)	<ul style="list-style-type: none">• Behandlung unterbrechen• Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Hypertonie Grad ≥ 3 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• 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)	<ul style="list-style-type: none">• 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 Hämatoopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• 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 1 und Tabelle 2).

Behandlungsabbruch

Die Behandlung mit Reblozyl ist abubrechen, wenn Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast (bei Patienten mit transfusionsabhängiger MDS oder β -Thalassämie) oder Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden (bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie), 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 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 90 und ≥ 30 ml/min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) 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 5).

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 Hormonersatztherapie). 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.

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 1,0 % (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 (6,0 %) 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 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 5 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 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.

Natriumgehalt

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

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.

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 lactierender Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der unbekannt

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, Asthenie, Übelkeit, Schwindelgefühl, Rückenschmerzen und Kopfschmerzen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 (mindestens 2 % der Patienten) umfassten Synkope/Präsynkope, Ermüdung, Hypertonie und Asthenie. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (mindestens 2 % der Patienten) waren Harnwegsinfektionen, Rückenschmerzen und Synkope.

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

Bei 2,0 % 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 Ermüdung und Kopfschmerzen.

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 von 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 von 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 6 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 ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 6. Nebenwirkungen bei MDS- und/oder β -Thalassämie-Patienten, die mit Reblozyl behandelt wurden, in den drei pivotalen Studien

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β -Thalassämie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	Sehr häufig	Häufig ^a
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig	Häufig ^a
	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
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^{I, VI}	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie	Häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig ^b
	Angst		Häufig
	Reizbarkeit		Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Sehr häufig	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Migräne		Häufig ^b
	Rückenmarkskompression ^{VI}		Häufig
	Synkope/Präsynkope	Häufig	Häufig ^a
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo/Lagerungsvertigo	Häufig	Häufig ^a
Gefäßerkrankungen	Prähypertonie		Sehr häufig ^b
	Hypertonie ^{II, VI}	Häufig	Sehr häufig
	thromboembolische Ereignisse ^{IV, VI}	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	
	Epistaxis	Häufig	Häufig ^b
	Dyspnoe	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des	Abdominalschmerz	Häufig	Sehr häufig ^b

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β -Thalassämie
Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig ^a
	Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Alanin-Aminotransferase erhöht		Häufig ^V
	Aspartat-Aminotransferase erhöht		Sehr häufig ^V
	Bilirubin im Blut erhöht		Sehr häufig ^V
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthralgie ^{VI}	Häufig	Sehr häufig
	Knochenschmerzen ^{VI}	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie		Häufig ^b
	Albuminurie		Häufig ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankung	Häufig	
	Ermüdung	Sehr häufig	Sehr häufig ^a
	Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Reaktionen an der Injektionsstelle ^{III, VI}	Häufig	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Traumatische Fraktur ^{VI}		Häufig ^b

Die drei pivotalen Studien sind ACE-536-MDS-001 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusionsabhängige β -Thalassämie) und ACE-536-B-THAL-002 (nicht-transfusionsabhängige β -Thalassämie).

^I Überempfindlichkeit umfasst Augenlidödem, Arzneimittelüberempfindlichkeit, schwellendes 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} Thromboembolische Ereignisse 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.

^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 36,5 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 6,1 %) und bei 19,7 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 8,3 %) sowie bei 2,6 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten (Placebo 3,9 %) berichtet. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie waren die meisten Ereignisse (32/35) Grad 1-2 und 3 Ereignisse waren Grad 3. Kein Patient brach wegen Knochenschmerzen ab. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie waren Knochenschmerzen während der ersten 3 Monate am häufigsten (16,6 %) im Vergleich zu Monat 4–6 (3,7 %). Die meisten Ereignisse (41/44 Ereignisse) waren Grad 1–2 sowie drei Ereignisse Grad 3. Eines der 44 Ereignisse war schwerwiegend und ein Ereignis führte zum Behandlungsabbruch.

Arthralgie

Arthralgie wurde bei 29,2 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 14,3 %), bei 19,3 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 11,9 %) und bei 5,2 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten (Placebo 11,8 %) berichtet. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie waren die meisten Ereignisse (26/28) Grad 1-2 und 2 Ereignisse waren Grad 3. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie führte Arthralgie bei 2 Patienten (0,9 %) bzw. 1 Patient (1,0 %) zum Behandlungsabbruch.

Hypertonie

Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, verzeichneten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mmHg gegenüber dem Ausgangsniveau, welcher bei Patienten, die Placebo erhielten, nicht beobachtet wurde. Hypertonie wurde berichtet bei 8,5 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten (Placebo 9,2 %), bei 19,8 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 2,0 %) und bei 8,1 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 2,8 %). Siehe Abschnitt 4.4.

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.

Bei MDS-Patienten wurden Hypertonie-Ereignisse Grad 3 bei 5 (3,3 %) mit Luspatercept behandelten Patienten berichtet, sowie bei 3 Patienten (3,9 %), die Placebo erhielten. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie waren die meisten Ereignisse (16/19) Grad 1-2 und 3 Ereignisse waren Grad 3 (3,1 %) (Placebo 0,0 %). Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie wurden bei 4 Patienten (1,8 %) Ereignisse Grad 3 berichtet (Placebo 0,0 %). Siehe Abschnitt 4.4.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Augenlidödem, Arzneimittelüberempfindlichkeit, schwellendes Gesicht, Periorbitalödem, Gesichtsoedem, Angioödem, Lippe geschwollen, Medikamentenausschlag) wurden bei 4,6 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten (Placebo 2,6 %) und bei 4,5 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 1,8 %) berichtet. In klinischen Studien waren alle Ereignisse Grad 1-2. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie führte Überempfindlichkeit bei einem Patienten (0,4 %) zum Behandlungsabbruch. Ein Gesichtsoedem trat bei 3,1 % der Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie auf (Placebo 0,0 %).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle) wurden bei 5,2 % der Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 0,0 %), bei 3,9 % der MDS-Patienten (Placebo 0,0 %) und bei 2,2 % der Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (Placebo 1,8 %) berichtet. In klinischen Studien waren alle Ereignisse Grad 1 und keines führte zum Abbruch.

Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse (einschließlich tiefer Venenthrombose, Pfortaderthrombose, ischämischem Schlaganfall und Lungenembolie) 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 ein thromboembolisches Ereignis (oberflächliche Thrombophlebitis) auf. Alle Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die sich einer Splenektomie unterzogen hatten und die mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Bei MDS-Patienten wurde hinsichtlich TEE kein Unterschied zwischen dem

Luspatercept- und dem Placebo-Arm beobachtet. 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 0,0 %). 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 (6,0 %) 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 0,0 %). Vier Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Rückenmarkskompressionssymptomen von Grad ≥ 3 ab.

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

Traumatische Frakturen

Eine traumatische Fraktur trat bei 8 (8,3 %) Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 2,0 %), sowie bei 1 Patient (0,4 %) mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie, der Luspatercept erhielt (Placebo 0,0 %). Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie wurden bei 4 Patienten (4,2 %) Ereignisse von Grad ≥ 3 gemeldet, die Luspatercept erhielten und bei 1 Patient (2,0 %), der Placebo erhielt.

Immunogenität

In klinischen Studien zu MDS ergab eine Analyse von 260 MDS-Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden und auf Antikörper gegen Luspatercept getestet werden konnten, dass 23 (8,8 %) MDS-Patienten behandlungsbedingte Antikörper gegen Luspatercept aufwiesen, darunter 9 (3,5 %) MDS-Patienten, bei denen neutralisierende Antikörper gegen Luspatercept gefunden wurden.

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 %) β -Thalassämie-Patienten behandlungsbedingte Antikörper gegen Luspatercept aufwiesen, darunter 5 (1,3 %) β -Thalassämie-Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Luspatercept zeigten.

Die Serumkonzentration von Luspatercept nahm tendenziell ab, wenn neutralisierende Antikörper 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.

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 Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen (Normoblasten) in der späten Phase der Erythropoese im Knochenmark. 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Myelodysplastische Syndrome

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 sehr niedrigen, niedrigen oder intermediären Risiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) benötigten und Ringsideroblasten aufwiesen (≥ 15 %). Die Patienten mussten entweder eine vorherige Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) ohne ausreichendes Ansprechen erhalten haben, für ESA nicht geeignet (definiert als unwahrscheinliches Ansprechen auf die ESA-Behandlung bei Serum-Erythropoetin (EPO) > 200 U/l) sein, oder eine Unverträglichkeit gegenüber ESA-Behandlung aufweisen. Patienten mit 5q-Syndrom (MDS del(5q)) waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten in beiden Armen wurden 24 Wochen lang behandelt, anschließend wurde die Behandlung bei nachweislichem klinischen Nutzen und fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt. Die Studie wurde für Analysen entblindet, sobald alle Patienten mindestens 48 Wochen Behandlung erhalten hatten oder die Behandlung abgebrochen worden war.

Insgesamt 229 Patienten wurden randomisiert, um entweder Luspatercept 1,0 mg/kg (n = 153) oder Placebo (n = 76) subkutan alle 3 Wochen zu erhalten. 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 Dosisanpassung bis 1,75 mg/kg war erlaubt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Hb-Wert verzögert oder reduziert werden. Alle Patienten waren geeignet für Best Supportive Care (BSC), die EK-Transfusionen, Eisenchelatoren, Einsatz von Antibiotika, antiviraler und antimykotischer Therapie sowie Nahrungsergänzungsmittel je nach Bedarf umfasste. Die wichtigsten Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn bei Patienten mit MDS in Studie ACE-536-MDS-001 sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Ausgangs-Merkmale bei MDS-Patienten mit < 5 % Blasten im Knochenmark in Studie ACE-536-MDS-001

	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 (%)		
Schwarz	1 (0,7)	0 (0,0)
Weiß	107 (69,9)	51 (67,1)
Nicht erfasst oder berichtet	44 (28,8)	24 (31,6)
Weitere Angaben	1 (0,7)	1 (1,3)
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 8. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit MDS 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	
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		
• Wochen 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	
• Wochen 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

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept vs. Placebo)	-3,3 (1,96)	
95% KI für LS-Mittelwert-Differenz	-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 = 78 bzw. n = 12).

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

Ein Behandlungseffekt zugunsten von Luspatercept gegenüber Placebo hinsichtlich der Transfusionsunabhängigkeit ≥ 12 Wochen (während der 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 9. Explorative Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit MDS in Studie ACE-536-MDS-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
• Woche 1–24		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95 % KI)	(44,72; 61,05)	(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 $\geq 1,5$ g/dl für 8 Wochen, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Woche 1–48		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95 % KI)	(50,59; 66,71)	(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 $\geq 1,5$ g/dl für 8 Wochen, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
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-Transfusion.

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

° 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 Woche 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-assoziiierter 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 1,0 mg/kg (n = 224) oder Placebo (n = 112) subkutan alle 3 Wochen. Dositration 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 10 dargestellt.

Tabelle 10: Ausgangsmerkmale der Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-001

	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)
Schwarz	1 (0,4)	0
Weiß	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)	9,16 (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 11. 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	48 (21,4)	5 (4,5)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	17,0 (10,4; 23,6)	
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	

Endpunkt	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
≥ 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	17 (7,6)	2 (1,8)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	5,8 (1,6; 10,1)	
p-Wert ^b	0,0303	
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 12. 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		
Alle aufeinanderfolgenden 12 Wochen*	158 (70,5)	33 (29,5)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	41,1 (30,7; 51,4)	
Alle aufeinanderfolgenden 24 Wochen*	92 (41,1)	3 (2,7)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	38,4 (31,3; 45,5)	
≥ 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		
Alle aufeinanderfolgenden 12 Wochen*	90 (40,2)	7 (6,3)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	33,9 (26,1; 41,8)	
Alle aufeinanderfolgenden 24 Wochen*	37 (16,5)	1 (0,9)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	15,6 (10,5; 20,8)	
Änderung des Least-Square (LS)-Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert der Transfusionslast (EK-Einheiten/48 Wochen)		
Woche 1 bis Woche 48		
LS-Mittelwert	-4,67	+1,16
LS-Mittelwert-Differenz (Luspatercept – Placebo) (95 % KI) ^c	-5,83 (-7,01; -4,6)	
Woche 49 bis Woche 96		
LS-Mittelwert	-5,66	+2,19
LS-Mittelwert-Differenz (Luspatercept – Placebo) (95 % KI) ^c	-7,84 (-14,44; -1,25)	

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.

Eine Reduktion der mittleren Serumferritinspiegel gegenüber dem Ausgangswert wurde im Luspatercept-Arm beobachtet im Vergleich zu einem Anstieg bei Placebo in Woche 48 (-233,51 μ g/l vs. +114,28 μ g/l), woraus sich eine Least Square Mittelwert-Therapie-Differenz von -347,8 μ g/l (95 % KI: -516,95; -178,65) ergab.

Insgesamt 80,4 % (127/158) 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 $\leq 10,0$ 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 13 aufgeführt.

Tabelle 13. Ausgangsmerkmale der Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-002

	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	40 (41,7)	23 (46,9)
Weiblich	56 (58,3)	26 (53,1)

	ITT-Population	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Ethnie, n (%)		
Asiatisch	31 (32,3)	13 (26,5)
Weißhütig	59 (61,5)	28 (57,1)
Sonstige	6 (6,3)	8 (16,3)
Krankheitsmerkmale		
β-Thalassämie-Diagnose, n (%)		
β-Thalassämie		
HbE/β-Thalassämie		
β-Thalassämie in Kombination mit α-Thalassämie	63 (65,6)	34 (69,4)
	28 (29,2)	11 (22,4)
	5 (5,2)	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)
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 14. Wirksamkeitsergebnisse von Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β -Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-002

Endpunkt	ITT-Population	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Primärer Endpunkt		
Anstieg des mittleren Hb-Werts um $\geq 1,0$ g/dl gegenüber dem Ausgangswert über das durchgehende 12-Wochen-Intervall (ohne Transfusionen)		
• Woche 13-24 Ansprechrates ^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 $\geq 1,0$ 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 von Dosis 1 an Tag 1).

^b Das 95% KI für die Ansprechrates (%) 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 Woche 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 $\geq 1,0$ g/dl gegenüber dem Ausgangswert über das durchgehende 12-Wochen-Intervall (ohne EK-Transfusionen) (Woche 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 38 % bei MDS-Patienten und 36 % bei β -Thalassämie-Patienten.

Verteilung

Bei den empfohlenen Dosen betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 9,68 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 mittlere scheinbare Gesamt-Clearance 0,516 l/d für MDS-Patienten und 0,441 l/d für β -Thalassämie-Patienten. Die mittlere Halbwertszeit im Serum lag bei ungefähr 13 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 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 längerem 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 18 bis 95 Jahren, mit einem medianen Alter von 72 Jahren bei MDS-Patienten und von 33 Jahren für β -Thalassämie-Patienten. Über die Altersgruppen wurde bei MDS-Patienten (< 65 , 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 = 207), leichter Leberfunktionsstörung (BIL > 1 – $1,5$ x ONG und ALT oder AST $>$ ONG; N = 160), mittelschwerer Leberfunktionsstörung (BIL $> 1,5$ – 3 x ONG, alle ALT oder AST; N = 138) oder schwerer Leberfunktionsstörung (BIL > 3 x ONG, alle ALT oder AST; N = 40), wie in den Kriterien für Leberfunktionsstörung des National Cancer Institute definiert. Auswirkungen der Leberfunktionskategorien, erhöhten Leberenzymwerte (ALT oder AST, bis zu 3 x 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 (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², N = 315), leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m², N = 171) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30 bis 59 ml/min/1,73 m², N = 59). Die Luspatercept-Serumkonzentration (AUC) war bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um 27 % bis 41 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) 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-Erythropoetinpiegel, EK-Transfusionslast, MDS-Ringsideroblasten, β -Thalassämie-Genotyp ($\beta 0/\beta 0$ vs. non- $\beta 0/\beta 0$) und Splenektomie.

Das Verteilungsvolumen und die Clearance von Luspatercept erhöhten sich mit zunehmendem Körpergewicht, was das körperegewichtsbasierte 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: membranproliferative 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. Membranproliferative 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 (E 330)
Natriumcitrat (E 331)
Polysorbat 80
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
4 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 ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) oder für bis zu 24 Stunden bei $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 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 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ nicht überschreiten dürfen.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

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.

Die 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 Dosierung 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

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.

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge 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:

- 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, 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, 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

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. 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. Es wird bei Erwachsenen angewendet, die bereits eine Therapie mit Erythropoetin erhalten haben oder dafür nicht geeignet sind.

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 β -Thalassämie-Patient 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 BlutgerinnselIhr 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.

Andere Arzneimittel und Reblozyl

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.
- 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

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

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 1,0 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):

- Bronchieninfektion
- Husten
- Atemnot oder Kurzatmigkeit
- hoher Blutdruck ohne Symptome oder in Verbindung mit Kopfschmerzen
- Harnwegsinfektion
- 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.

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

- Bewusstlos werden, drehendes Gefühl
- Knochenbrüche infolge von Trauma
- Nasenbluten
- starke einseitige Kopfschmerzen

- Rötung, Brennen oder Schmerzen an der Injektionsstelle (Reaktionen an der Injektionsstelle) oder Schwellung, Hautjucken (Hautrötung an der Injektionsstelle)
- hoher Harnsäurespiegel im Blut (in Untersuchungen nachgewiesen)
- schaumiger Urin. Dies kann ein Anzeichen für zu viel Eiweiß in Ihrem Urin sein (Proteinurie und Albuminurie).

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 ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) 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 Bestandteile sind Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Polysorbat 80, Sucrose, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung).

Wie Reblozyl aussieht und Inhalt der Packung

Reblozyl ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 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

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 ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) 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) x 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 Dosierung 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.