

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

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie  
Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 25 mg luspatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg luspatercept.

### Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 75 mg luspatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg luspatercept.

Luspatercept wordt geproduceerd door middel van DNA-recombinatietechniek met gebruik van ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Reblozyl is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met transfusieafhankelijke anemie veroorzaakt door myelodysplastisch syndroom (MDS) in de risicogroepen zeer laag, laag of intermediair, met ringsideroblasten, die een onbevredigende respons hebben op, of niet in aanmerking komen voor een behandeling op basis van erytropoëtische groeifactoren (zie rubriek 5.1).

Reblozyl is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van anemie bij transfusieafhankelijke en niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Reblozyl moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van hematologische aandoeningen.

#### Dosering

Voorafgaand aan elke Reblozyl-toediening moet de hemoglobine (Hb)-waarde van de patiënten worden beoordeeld. Indien transfusie van rode bloedcellen (RBC) voorafgaand aan de dosering plaatsvindt, moet er voor doseringsdoeleinden worden uitgegaan van de pre-transfusie Hb-waarde.

De aanbevolen aanvangsdosis van Reblozyl is 1,0 mg/kg, eenmaal per 3 weken toegediend.

### *Myelodysplastisch syndroom*

Bij patiënten die minstens één RBC-transfusie hebben gekregen na ten minste 2 opeenvolgende doses van de aanvangsdosis van 1,0 mg/kg, moet de dosis worden verhoogd tot 1,33 mg/kg. Als patiënten minstens één RBC-transfusie hebben gekregen na ten minste 2 opeenvolgende doses van het dosisniveau van 1,33 mg/kg, moet de dosis worden verhoogd tot 1,75 mg/kg. De dosisverhoging mag niet vaker plaatsvinden dan elke 6 weken (2 toedieningen) en mag de maximale dosis van 1,75 mg/kg om de 3 weken niet overschrijden. De dosis mag niet onmiddellijk na een dosisuitstel worden verhoogd.

Voor patiënten met een predosis Hb-waarde van > 9 g/dl en die nog geen onafhankelijkheid van transfusie hebben bereikt, kan een dosisverhoging nodig zijn naar oordeel van de arts; het risico van Hb-toename boven de doeldrempelwaarde met concomitante transfusie kan niet worden uitgesloten.

Als een patiënt niet langer respons (d.w.z. transfusieonafhankelijkheid) vertoont, moet de dosis met één dosisniveau worden verhoogd (zie tabel 1).

### *Transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie*

Bij patiënten die geen respons behalen, gedefinieerd als een afname in RBC-transfusiebehoefte van ten minste een derde, na  $\geq 2$  opeenvolgende doses (6 weken) van de 1,0 mg/kg aanvangsdosis, moet de dosis worden verhoogd tot 1,25 mg/kg. De dosis mag niet worden verhoogd voorbij de maximale dosis van 1,25 mg/kg elke 3 weken.

Als een patiënt niet langer respons vertoont (als de RBC-transfusiebelasting weer toeneemt na een initiële respons), moet de dosis met één dosisniveau worden verhoogd (zie tabel 2).

### *Niet-transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie*

Bij patiënten die geen respons behalen of behouden, gedefinieerd als een toename van de predosis Hb-waarde met  $\geq 1$  g/dl ten opzichte van de baseline na  $\geq 2$  opeenvolgende doses (6 weken) van hetzelfde dosisniveau (in afwezigheid van transfusies, d.w.z. ten minste 3 weken na de laatste transfusie), moet de dosis met één dosisniveau worden verhoogd (zie tabel 2). De dosis mag de maximale dosis van 1,25 mg/kg elke 3 weken niet overschrijden.

### Verhoging naar het volgende dosisniveau

Verhogingen naar het volgende dosisniveau op basis van de huidige dosis staan hieronder vermeld.

**Tabel 1: Verhoging naar het volgende dosisniveau voor MDS**

Huidige dosis	Verhoogde dosis
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

**Tabel 2: Verhoging naar het volgende dosisniveau voor  $\beta$ -thalassemie**

Huidige dosis	Verhoogde dosis
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

\* Alleen van toepassing op niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie.

### Dosisverlaging en dosisuitstel

In geval van Hb-toename > 2 g/dl binnen 3 weken bij afwezigheid van transfusies ten opzichte van de Hb-waarde bij de vorige toediening, moet de Reblozyl-dosis met één dosisniveau worden verlaagd.

Als de Hb-waarde  $\geq 11,5$  g/dl is bij afwezigheid van transfusies gedurende ten minste 3 weken, moet de dosis worden uitgesteld tot de Hb-waarde  $\leq 11,0$  g/dl is. Als er ook een gelijktijdige snelle toename

in Hb is ten opzichte van de Hb-waarde bij de vorige toediening (> 2 g/dl binnen 3 weken bij afwezigheid van transfusies), moet een dosisverlaging met één stap omlaag worden overwogen na het dosisuitstel.

De dosis mag niet worden verlaagd tot onder 0,8 mg/kg (voor MDS of transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie) en tot onder 0,6 mg/kg (voor niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie).

Verlaagde doses tijdens de behandeling met luspatercept staan hieronder vermeld.

**Tabel 3: Verlaagde dosis voor MDS**

Huidige dosis	Verlaagde dosis
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

**Tabel 4: Verlaagde dosis voor  $\beta$ -thalassemie**

Huidige dosis	Verlaagde dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

\* Alleen van toepassing op niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie.

#### Aanpassing van de dosering wegens bijwerkingen

Instructies voor het onderbreken van de behandeling of het verlagen van de dosis bij behandelingsgerelateerde bijwerkingen van luspatercept staan vermeld in tabel 5.

**Tabel 5: Instructies voor het aanpassen van de dosis**

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen*	Dosisinstructies
Bijwerkingen van graad 2 (zie rubriek 4.8), waaronder hypertensie van graad 2 (zie rubriek 4.4 en 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek de behandeling</li> <li>Hervat de behandeling met de vorige dosis wanneer de bijwerking is verbeterd of terug is op baselineniveau</li> </ul>
Hypertensie van graad $\geq 3$ (zie rubriek 4.4 en 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek de behandeling</li> <li>Hervat de behandeling met een verlaagde dosis wanneer de bloeddruk onder controle is volgens de richtlijnen voor het verlagen van de dosis</li> </ul>
Andere aanhoudende bijwerkingen van graad $\geq 3$ (zie rubriek 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek de behandeling</li> <li>Hervat de behandeling met de vorige dosis of met een verlaagde dosis wanneer de bijwerking is verbeterd of terug is op baselineniveau volgens de richtlijnen voor het verlagen van de dosis</li> </ul>
Extramedullaire hemopoëse (EMH)-massa's die ernstige complicaties veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop met de behandeling</li> </ul>

\* Graad 1: licht; graad 2: matig; graad 3: ernstig; en graad 4: levensbedreigend.

Na een dosisuitstel moeten patiënten opnieuw starten met hun vorige dosis of met een verlaagde dosis volgens de richtlijnen voor dosisverlaging.

#### Gemiste doses

In geval van een gemiste of uitgestelde geplande toediening van de behandeling, moet de patiënt zo snel mogelijk Reblozyl toegediend krijgen en moet de dosering zoals voorgeschreven, worden aangehouden met ten minste 3 weken tussen de doses.

### Patiënten die een verlies van respons ervaren

Als patiënten een verlies van respons op Reblozyl ervaren, moeten de oorzakelijke factoren (bijv. een bloedingsvoorval) worden beoordeeld. Als typische oorzaken voor een verlies van hematologische respons zijn uitgesloten, moet een dosisverhoging zoals hierboven beschreven worden overwogen voor de betreffende indicatie die wordt behandeld (zie tabel 1 en tabel 2).

### Stopzetting

Reblozyl moet worden gestaakt als patiënten geen afname in de transfusiebehoefte ervaren (voor patiënten met transfusieafhankelijke MDS of  $\beta$ -thalassemie) of geen Hb-toename ten opzichte van de baseline ervaren in afwezigheid van transfusies (voor patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie) na 9 weken behandeling (3 doses) op het maximale dosisniveau, als geen alternatieve verklaringen voor responsfalen worden gevonden (bijv. bloeding, chirurgie, andere gelijktijdige ziektes) of een onaanvaardbare toxiciteit, wanneer dan ook, optreedt.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis vereist voor Reblozyl (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten met  $\beta$ -thalassemie in de leeftijd van  $\geq 60$  jaar.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis vereist voor patiënten met totaalbilirubine (BIL)  $>$  de bovengrens van normaal (ULN) en/of alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT)  $< 3 \times$  ULN (zie rubriek 5.2).

Er kan geen specifieke dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten met ALAT of ASAT  $\geq 3 \times$  ULN of leverbeschadiging van CTCAE-graad  $\geq 3$  wegens gebrek aan gegevens (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]  $< 90$  en  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis.

Er kan geen specifieke dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wegens gebrek aan klinische gegevens (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis bij de baseline is een hogere blootstelling waargenomen (zie rubriek 5.2). Daarom moeten deze patiënten nauwlettend onder toezicht worden gehouden voor bijwerkingen en moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast (zie tabel 5).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Reblozyl bij pediatrische patiënten voor de indicatie van myelodysplastisch syndroom of bij pediatrische patiënten onder de leeftijd van 6 jaar met  $\beta$ -thalassemie. De veiligheid en werkzaamheid van Reblozyl bij pediatriche patiënten van 6 jaar tot minder dan 18 jaar oud zijn nog niet vastgesteld bij  $\beta$ -thalassemie. Voor de niet-klinische gegevens, zie rubriek 5.3.

### Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Na reconstitutie moet de Reblozyl-oplossing subcutaan worden geïnjecteerd in de bovenarm, het bovenbeen of de buik. Het exacte totale doseringsvolume van gereconstitueerde oplossing die nodig is voor de patiënt moet worden berekend en langzaam uit de injectieflacon(s) voor éénmalig gebruik met een spuit worden teruggetrokken.

Het aanbevolen maximale volume geneesmiddel per injectieplaats is 1,2 ml. Als meer dan 1,2 ml vereist is, moet het totale volume worden verdeeld in afzonderlijke injecties met gelijk volume en worden toegediend in afzonderlijke locaties waarbij dezelfde anatomische locaties, maar aan de tegenoverliggende zijde van het lichaam, moeten worden gebruikt.

Als meerdere injecties nodig zijn, moet voor elke subcutane injectie een nieuwe spuit en naald worden gebruikt. Uit elke injectieflacon mag niet meer dan één dosis worden toegediend.

Als de Reblozyl-oplossing na reconstitutie in de koelkast wordt bewaard, moet deze 15-30 minuten voorafgaand aan de injectie uit de koelkast worden gehaald om deze op kamertemperatuur te laten komen. De patiënt heeft dan minder last tijdens en na de injectie.

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

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten die een behandeling nodig hebben om de groei van EMH-massa's onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het lotnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Trombo-embolische voorvallen

Bij patiënten met  $\beta$ -thalassemie werden trombo-embolische voorvallen (TEE's) gemeld bij 3,6% (8/223) van de patiënten die behandeld werden met luspatercept in de dubbelblinde fase van de hoofdstudie met transfusieafhankelijke patiënten, en bij 0,7% (1/134) van de patiënten tijdens de open-label fase van de hoofdstudie met niet-transfusieafhankelijke patiënten. Gemelde TEE's omvatten diep-veneuze trombose (DVT), portale veneuze trombose, longembolie, ischemische beroerte en oppervlakkige tromboflebitis (zie rubriek 4.8). Alle patiënten met TEE's hadden splenectomie ondergaan en hadden ten minste één andere risicofactor voor het ontwikkelen van TEE (bijv. voorgeschiedenis van trombocytose of gelijktijdig gebruik van hormoonvervangende behandeling). Het optreden van TEE werd niet in verband gebracht met verhoogde Hb-waarden. Het mogelijke voordeel van de behandeling met luspatercept moet worden afgewogen tegenover het mogelijke risico van TEE's bij patiënten met  $\beta$ -thalassemie die een splenectomie hebben ondergaan en andere risicofactoren hebben voor het ontwikkelen van TEE. Tromboprophylaxe volgens de geldende klinische richtlijnen moet worden overwogen bij patiënten met  $\beta$ -thalassemie met een hoger risico.

#### Extramedullaire hemopoëse-massa's

Bij patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie werden extramedullaire hemopoëse (EMH)-massa's waargenomen bij 3,2% (10/315) van de patiënten die in de hoofdstudie en in de langetermijnvervolgstudie behandeld werden met luspatercept. Symptomen van ruggenmergcompressie als gevolg van EMH-massa's kwamen voor bij 1,9% (6/315) van de patiënten die behandeld werden met luspatercept (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie werden EMH-massa's waargenomen bij 6,3% (6/96) van de patiënten die in de hoofdstudie behandeld werden met luspatercept. Ruggenmergcompressie als gevolg van EMH-massa's kwamen voor bij 1,0% (1/96) van de patiënten die behandeld werden met luspatercept. Tijdens de open-label fase van de studie werden EMH-massa's bij nog 2 patiënten waargenomen, met een totaal van 8/134 patiënten (6,0%) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met EMH-massa's kunnen verergering van deze massa's en complicaties ervaren tijdens de behandeling. Tekenen en symptomen kunnen variëren, afhankelijk van de anatomische locatie. Patiënten moeten bij de start van de behandeling en tijdens de behandeling onder toezicht worden gehouden voor symptomen en tekenen of complicaties die het gevolg zijn van de EMH-massa's, en

moeten overeenkomstig de klinische richtlijnen worden behandeld. De behandeling met luspatercept moet worden gestaakt in geval van ernstige complicaties die het gevolg zijn van EMH-massa's.

#### Verhoogde bloeddruk

In hoofdstudies bij MDS en  $\beta$ -thalassemie, hadden patiënten die behandeld waren met luspatercept een gemiddelde stijging in systolische en diastolische bloeddruk van 5 mmHg ten opzichte van de baseline (zie rubriek 4.8). Een verhoogde incidentie van hypertensie werd waargenomen in de eerste 12 maanden van de behandeling met luspatercept bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (zie rubriek 4.8).

De behandeling mag alleen worden opgestart als de bloeddruk goed onder controle is. De bloeddruk moet voorafgaand aan elke luspatercept-toediening worden gecontroleerd. De dosis luspatercept moet mogelijk worden aangepast of de toediening ervan worden uitgesteld en de patiënt moet worden behandeld voor hypertensie volgens de geldende klinische richtlijnen (zie tabel 5 in rubriek 4.2). Het mogelijke voordeel van behandeling met Reblozyl moet opnieuw worden beoordeeld in geval van aanhoudende hypertensie of exacerbaties van reeds bestaande hypertensie.

#### Traumatische botbreuken

Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie zijn traumatische botbreuken waargenomen bij 8,3% (8/96) van de patiënten die werden behandeld met luspatercept. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op een traumatische botbreuk.

#### Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Er zijn geen formele klinische onderzoeken naar interactie uitgevoerd. Gelijktijdig gebruik van ijzerchelerende middelen had geen effect op de farmacokinetiek van luspatercept.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Reblozyl en gedurende minstens 3 maanden na de laatste dosis. Voorafgaand aan de start van de behandeling met Reblozyl, moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

#### Zwangerschap

Behandeling met Reblozyl mag niet worden gestart indien de vrouw zwanger is (zie rubriek 4.3). Er zijn geen gegevens over het gebruik van Reblozyl bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Reblozyl is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een patiënt zwanger wordt, moet Reblozyl worden stopgezet.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of luspatercept/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Luspatercept werd gedetecteerd in de melk van lacterende ratten (zie rubriek 5.3). Omwille van de onbekende bijwerkingen van luspatercept bij pasgeborenen/zuigelingen, moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Reblozyl en gedurende 3 maanden na de laatste dosis of dat behandeling met Reblozyl moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Het effect van luspatercept op de vruchtbaarheid bij de mens is onbekend. Op basis van bevindingen bij dieren, kan luspatercept mogelijk de vrouwelijke vruchtbaarheid in het gedrang brengen (zie rubriek 5.3).

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

Reblozyl heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het vermogen om te reageren bij het uitvoeren van deze taken kan worden gehinderd omwille van de risico's bij vermoeidheid, draaierigheid, duizeligheid of syncope (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten geadviseerd worden om voorzichtig te zijn tot zij weten of er al dan niet enige invloed is op hun vermogen om te rijden en om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Myelodysplastisch syndroom*

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die Reblozyl kregen (minstens 15% van de patiënten), waren vermoeidheid, diarree, asthenie, misselijkheid, duizeligheid, rugpijn en hoofdpijn. De meest gemelde bijwerkingen van graad  $\geq 3$  (minstens 2% van de patiënten) omvatten syncope/presyncope, vermoeidheid, hypertensie en asthenie. De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen (minstens 2% van de patiënten) waren urineweginfectie, rugpijn en syncope.

Asthenie, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn deden zich vaker voor tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling.

Stopzetting van de behandeling omwille van een bijwerking was nodig bij 2,0% van de met luspatercept behandelde patiënten. De bijwerkingen die leidden tot stopzetting in de behandelingsgroep die luspatercept kreeg, waren vermoeidheid en hoofdpijn.

#### *Transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie*

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die Reblozyl kregen (minstens 15% van de patiënten), waren hoofdpijn, botpijn en artralgie. De meest gemelde bijwerking van graad  $\geq 3$  was hyperurikemie. De ernstigste gemelde bijwerkingen omvatten trombo-embolische voorvallen van diep-veneuze trombose, ischemische beroerte, portale veneuze trombose en longembolie (zie rubriek 4.4).

Botpijn, asthenie, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn deden zich vaker voor tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling.

Stopzetting van de behandeling omwille van een bijwerking deed zich voor bij 2,6% van de met luspatercept behandelde patiënten. De bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling in de behandelingsgroep die luspatercept kreeg, waren artralgie, rugpijn, botpijn en hoofdpijn.

#### *Niet-transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie*

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die Reblozyl kregen (minstens 15% van de patiënten), waren botpijn, hoofdpijn, artralgie, rugpijn, prehypertensie en hypertensie. De meest gemelde bijwerking van graad  $\geq 3$  en de ernstigste gemelde bijwerking (bij minstens 2% van de patiënten) waren traumatische botbreuken. Ruggenmergcompressie als gevolg van EMH-massa's deed zich voor bij 1% van de patiënten.

Botpijn, rugpijn, bovenste-luchtweginfectie, artralgie, hoofdpijn en prehypertensie deden zich vaker voor tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling.

De meeste bijwerkingen waren niet ernstig en vereisten geen stopzetting van de behandeling. Stopzetting van de behandeling omwille van een bijwerking deed zich voor bij 3,1% van de met



luspatercept behandelde patiënten. De bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren ruggenmergcompressie, extramedullaire hemopoëse en artralgie.

#### Tabel met lijst van bijwerkingen

De hoogste frequentie voor elke bijwerking die werd opgemerkt en gemeld bij patiënten in de hoofdstudies bij MDS en  $\beta$ -thalassemie en in de vervolgstudie op lange termijn wordt weergegeven in de onderstaande tabel 6. De bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en voorkeursterm. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) voorkomend.

**Tabel 6. Bijwerkingen op geneesmiddelen (*adverse drug reactions*, ADR's) bij patiënten die behandeld werden met Reblozyl voor MDS en/of  $\beta$ -thalassemie in de drie hoofdstudies**

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie (alle graden) voor MDS	Frequentie (alle graden) voor $\beta$ -thalassemie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Bronchitis	Zeer vaak	Vaak <sup>a</sup>
	Urineweginfectie	Zeer vaak	Vaak <sup>a</sup>
	Infecties van de bovenste luchtwegen	Vaak	Zeer vaak <sup>a</sup>
	Griep	Vaak	Zeer vaak
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Extramedullaire hemopoëse <sup>VI</sup>	Niet bekend <sup>VII</sup>	Vaak
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Overgevoeligheid <sup>I,VI</sup>	Vaak	Vaak
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hyperurikemie	Vaak	Vaak
<b>Psychische stoornissen</b>	Insomnia	Vaak	Zeer vaak <sup>b</sup>
	Angst		Vaak
	Prikkelbaarheid		Vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid	Zeer vaak	Zeer vaak
	Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak
	Migraine		Vaak <sup>b</sup>
	Ruggenmergcompressie <sup>VI</sup>		Vaak
	Syncope/presyncope	Vaak	Vaak <sup>a</sup>
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Positionele duizeligheid/draaierigheid	Vaak	Vaak
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Prehypertensie		Zeer vaak <sup>b</sup>
	Hypertensie <sup>II,VI</sup>	Vaak	Zeer vaak
	Trombo-embolische voorvallen <sup>IV,VI</sup>	Vaak	Vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Hoesten	Zeer vaak	
	Bloedneus	Vaak	Vaak <sup>b</sup>
	Dyspneu	Zeer vaak	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie (alle graden) voor MDS	Frequentie (alle graden) voor $\beta$ -thalassemie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Abdominale pijn	Vaak	Zeer vaak <sup>b</sup>
	Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak <sup>a</sup>
	Misselijkheid	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Alanineaminotransferase verhoogd		Vaak <sup>v</sup>
	Aspartaataminotransferase verhoogd		Zeer vaak <sup>v</sup>
	Bloed bilirubine verhoogd		Zeer vaak <sup>v</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Rugpijn	Zeer vaak	Zeer vaak
	Artralgie <sup>VI</sup>	Vaak	Zeer vaak
	Botpijn <sup>VI</sup>	Vaak	Zeer vaak
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Proteïnurie		Vaak <sup>b</sup>
	Albuminurie		Vaak <sup>b</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Influenza-achtige ziekte	Vaak	
	Vermoeidheid	Zeer vaak	Zeer vaak <sup>a</sup>
	Astenie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Reactie op de injectieplaats <sup>III,VI</sup>	Vaak	Vaak
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	Traumatische botbreuk <sup>VI</sup>		Vaak <sup>b</sup>

De drie hoofdstudies zijn ACE-536-MDS-001 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie) en ACE-536-B-THAL-002 (niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie).

<sup>I</sup> Overgevoeligheid omvat ooglidooedeem, overgevoeligheid voor het geneesmiddel, zwelling van het gezicht, periorbitaal oedeem, gelaatsoedeem, angio-oedeem, zwelling van de lip, geneesmiddeleneruptie.

<sup>II</sup> Hypertensie omvat essentiële hypertensie, hypertensie en hypertensieve crisis.

<sup>III</sup> Reacties op de injectieplaats omvatten erytheem op de injectieplaats, jeuk op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats en huiduitslag op de injectieplaats.

<sup>IV</sup> Trombo-embolische voorvallen zoals diep-veneuze trombose, portale veneuze trombose, ischemische beroerte en longembolie.

<sup>V</sup> De frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaarden, ongeacht de graad.

<sup>VI</sup> Zie rubriek 4.8 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

<sup>VII</sup> Enkel gemeld nadat het product in de handel is gebracht.

<sup>a</sup> Bijwerkingen waargenomen in de studie met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie ACE-536-B-THAL-001.

<sup>b</sup> Bijwerkingen waargenomen in de studie met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie ACE-536-B-THAL-002.

## Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

### *Botpijn*

Botpijn werd gemeld bij 36,5% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 6,1%), bij 19,7% van de patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 8,3%) en bij 2,6% van de MDS-patiënten die behandeld waren met luspatercept (placebo 3,9%). Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die behandeld waren met luspatercept waren de meeste voorvallen (32/35) van graad 1-2, met 3 voorvallen van graad 3. Geen enkele patiënt moest de behandeling stopzetten wegens botpijn. Bij patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die behandeld waren met luspatercept kwam botpijn het meeste voor in de eerste 3 maanden (16,6%) in vergelijking tot maand 4-6 (3,7%). De meeste voorvallen (41 op 44 voorvallen) waren van graad 1-2, met 3 voorvallen van graad 3. Een van de 44 voorvallen was ernstig, en 1 voorval leidde tot het stopzetten van de behandeling.

### *Artralgie*

Artralgie werd gemeld bij 29,2% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 14,3%), bij 19,3% van de patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 11,9%) en bij 5,2% van de MDS-patiënten die behandeld waren met luspatercept (placebo 11,8%). Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die behandeld waren met luspatercept waren de meeste voorvallen (26/28) van graad 1-2, met 2 voorvallen van graad 3. Bij de patiënten met transfusieafhankelijke en niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die behandeld waren met luspatercept, leidde artralgie tot stopzetting van de behandeling bij respectievelijk 2 patiënten (0,9%) en 1 patiënt (1,0%).

### *Hypertensie*

Patiënten die luspatercept kregen hadden een gemiddelde stijging in de systolische en diastolische bloeddruk van 5 mmHg ten opzichte van de baseline die niet werd waargenomen bij patiënten die placebo kregen. Hypertensie werd gemeld bij 8,5% van de patiënten met MDS die luspatercept kregen (placebo 9,2%), bij 19,8% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 2,0%) en bij 8,1% van de patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 2,8%). Zie rubriek 4.4.

Een verhoogde incidentie van hypertensie werd in de loop van de behandeling in de eerste 8 tot 12 maanden waargenomen bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die met luspatercept waren behandeld. Zie rubriek 4.4.

Voorvallen van hypertensie van graad 3 werden bij MDS-patiënten gemeld bij 5 patiënten (3,3%) die luspatercept kregen en bij 3 patiënten (3,9%) die placebo kregen.

Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie waren de meeste voorvallen (16/19) van graad 1-2, met 3 voorvallen van graad 3 (3,1%) bij patiënten die luspatercept kregen (placebo 0,0%). Bij patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie werden voorvallen van graad 3 gemeld bij 4 patiënten (1,8%) die luspatercept kregen (placebo 0,0%). Zie rubriek 4.4.

### *Overgevoeligheid*

Overgevoelighedsreacties (waaronder ooglidooedeem, overgevoeligheid voor het geneesmiddel, zwelling van het gezicht, periorbitaal oedeem, gelaatsoedeem, angio-oedeem, zwelling van de lip, geneesmiddelen-eruptie) werden gemeld bij 4,6% van de patiënten met MDS (placebo 2,6%) en bij 4,5% van de patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die behandeld waren met luspatercept (placebo 1,8%). In klinische studies waren alle voorvallen van graad 1-2. Bij patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen, leidde overgevoeligheid tot stopzetting van de behandeling bij 1 patiënt (0,4%). Gezichtsoedeem deed zich voor bij 3,1% (placebo 0,0%) van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie.

### *Reactie op de injectieplaats*

Reacties op de injectieplaats (zoals erytheem op de injectieplaats, jeuk op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats en huiduitslag op de injectieplaats) werden gemeld bij 5,2% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (placebo 0,0%), bij 3,9% van de patiënten met MDS (placebo 0,0%) en bij 2,2% van de patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie (placebo 1,8%). In klinische studies waren alle voorvallen van graad 1 en leidde geen enkele tot stopzetting.

### *Trombo-embolische voorvallen*

Trombo-embolische voorvallen (waaronder diep-veneuze trombose, portale veneuze trombose, ischemische beroerte en longembolie) deden zich voor bij 3,6% van de patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 0,9%). In de open-label fase van de hoofdstudie bij niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie deden trombo-embolische voorvallen (oppervlakkige tromboflebitis) zich voor bij 0,7% van de patiënten. Alle voorvallen werden gemeld bij patiënten die een splenectomie hadden ondergaan en ten minste één andere risicofactor hadden. Er werd geen verschil in TEE's waargenomen tussen de groepen met luspatercept en placebo-groepen onder MDS-patiënten. Zie rubriek 4.4.

#### *Extramedullaire hemopoëse-massa's*

EMH-massa's kwamen voor bij 10/315 patiënten (3,2%) met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 0,0%). Er waren 5 voorvallen van graad 1-2, 4 voorvallen van graad 3 en 1 voorval van graad 4. 3 patiënten stopten met de behandeling omwille van EMH-massa's. Zie rubriek 4.4.

EMH-massa's kwamen voor bij 6/96 patiënten (6,3%) met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 2%). De meeste voorvallen (5/6) waren van graad 2 en 1 was van graad 1. 1 patiënt stopte met de behandeling omwille van EMH-massa's. Tijdens de open-label fase van de studie werden bij nog 2 patiënten EMH-massa's waargenomen, met een totaal van 8/134 patiënten (6,0%). De meeste (7/8) waren van graad 1-2 en behandelbaar met standaard klinische praktijken. Bij 6/8 patiënten werd de toediening van luspatercept na het ontstaan van het voorval voortgezet. Zie rubriek 4.4.

EMH-massa's kunnen zich ook voordoen na langdurige behandeling met luspatercept (d.w.z. na 96 weken).

#### *Ruggenmergcompressie*

Ruggenmergcompressie of symptomen als gevolg van EMH-massa's kwamen voor bij 6/315 patiënten (1,9%) met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 0,0%). Vier patiënten stopten met de behandeling omwille van symptomen van graad  $\geq 3$  van ruggenmergcompressie.

Ruggenmergcompressie als gevolg van EMH-massa's kwam voor bij 1/96 patiënten (1,0%) met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie met een voorgeschiedenis van EMH-massa die luspatercept kregen (placebo 0,0%). Deze patiënt stopte met de behandeling omwille van ruggenmergcompressie van graad 4. Zie rubriek 4.4.

#### *Traumatische botbreuken*

Traumatische botbreuken deden zich voor bij 8 patiënten (8,3%) met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 2,0%) en bij 1 patiënt (0,4%) met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie die luspatercept kreeg (placebo 0,0%). Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie werden voorvallen van graad  $\geq 3$  gemeld bij 4 patiënten (4,2%) die werden behandeld met luspatercept en bij 1 patiënt (2,0%) die placebo kreeg.

#### *Immunogeniciteit*

In klinische studies bij MDS, toonde een analyse van 260 MDS-patiënten die werden behandeld met luspatercept en die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van antilichamen tegen luspatercept aan, dat 23 (8,8%) MDS-patiënten positief testten voor tijdens de behandeling opkomende antilichamen tegen luspatercept, waaronder 9 (3,5%) MDS-patiënten die neutraliserende antilichamen tegen luspatercept hadden.

In klinische studies bij transfusieafhankelijke en niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie, toonde een analyse van 380 patiënten met  $\beta$ -thalassemie die werden behandeld met luspatercept en die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van antilichamen tegen luspatercept aan, dat 7 patiënten (1,84%) met  $\beta$ -thalassemie positief testten voor tijdens de behandeling opkomende antilichamen tegen luspatercept, waaronder 5 patiënten (1,3%) met  $\beta$ -thalassemie die neutraliserende antilichamen tegen luspatercept hadden.

De bloedserumwaarde voor luspatercept had de neiging te dalen in de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen. Er werden geen ernstige systemische overgevoelighedsreacties gemeld voor patiënten met antilichamen tegen luspatercept. Er was geen verband tussen overgevoelighedsreacties of reacties op de injectieplaats, en de aanwezigheid van antilichamen tegen luspatercept.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

Overdosering met luspatercept kan leiden tot een verhoging van Hb-waarden boven het gewenste niveau. In het geval van een overdosis moet de behandeling met luspatercept worden gestopt tot Hb  $\leq$  11 g/dl is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-anemiebereidingen, andere anti-anemiebereidingen, ATC-code: B03XA06.

#### Werkingsmechanisme

Luspatercept, een erytroïde rijpingsmiddel, is een recombinant fusie-eiwit dat zich bindt aan bepaalde liganden van de transformerende groeifactor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )-superfamilie. Door zich aan specifieke endogene liganden te binden (bijv. GDF-11, activine B) remt luspatercept het Smad2/3-signaalpad, wat resulteert in erytroïde rijping via differentiatie van laat-stadium erytroïde voorlopers (normoblasten) in het beenmerg. Het Smad2/3-signaalpad is abnormaal hoog in ziektemodellen die gekenmerkt zijn door ondoeltreffende erythropoëse, d.w.z. MDS en  $\beta$ -thalassemie, en in het beenmerg van MDS-patiënten.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Myelodysplastisch syndroom*

De werkzaamheid en veiligheid van luspatercept werden beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra, MEDALIST (ACE-536-MDS-001), bij volwassen patiënten met anemie waarvoor transfusies met rode bloedcellen nodig waren ( $\geq$  2 eenheden/8 weken) omwille van een zeer laag, laag of matig MDS-risico volgens het *International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R) en met ringsideroblasten ( $\geq$  15%). De patiënten moesten ofwel eerdere behandeling met een erythropoëse-stimulerend middel (ESA) gekregen hebben met onvoldoende respons om niet in aanmerking te komen voor ESA's (beoordeeld als weinig waarschijnlijk te reageren op ESA-behandeling met serumerythropoëtine (EPO)  $>$  200 E/l), of intolerantie voor ESA-behandeling. Patiënten met 5q-deletie (del5q) MDS werden uitgesloten van de studie.

Patiënten in beide groepen werden behandeld voor 24 weken, en zetten vervolgens de behandeling verder als ze klinisch voordeel en afwezigheid van ziekteprogressie vertoonden. De studie werd gedeblindeerd voor analyses wanneer alle patiënten minstens 48 weken waren behandeld of waren gestopt met de behandeling.

In totaal werden 229 patiënten gerandomiseerd naar luspatercept 1,0 mg/kg (n=153) of placebo (n=76), elke 3 weken subcutaan toegediend. In totaal voltooiden 128 (83,7%) en 68 (89,5%) van de patiënten die respectievelijk luspatercept en placebo kregen 24 weken behandeling. In totaal voltooiden 78 (51%) en 12 (15,8%) van de patiënten die respectievelijk luspatercept en placebo kregen 48 weken behandeling. Dosistitratie tot 1,75 mg/kg werd toegestaan. De dosis kon worden uitgesteld of verlaagd afhankelijk van de Hb-waarde. Alle patiënten kwamen in aanmerking voor beste ondersteunende zorg (BSC), die transfusies met rode bloedcellen, ijzerchelerende middelen, gebruik van antibiotica, antivirale en antifungale behandeling en nutritionele ondersteuning omvatte, indien

nodig. De belangrijkste ziektekenmerken bij de baseline bij patiënten met MDS in studie ACE-536-MDS-001 zijn weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7. Baselinekenmerken bij MDS-patiënten met < 5% beenmergblasten in studie ACE-536-MDS-001**

	<b>Luspatercept (N=153)</b>	<b>Placebo (N=76)</b>
<b>Demografie</b>		
<b>Leeftijd<sup>a</sup> (jaar)</b> Mediaan (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
<b>Leeftijdscategorieën, n (%)</b>		
< 64 jaar	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 jaar	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
<b>Geslacht, n (%)</b>		
Mannelijk	94 (61,4)	50 (65,8)
Vrouwelijk	59 (38,6)	26 (34,2)
<b>Ras, n (%)</b>		
Zwart	1 (0,7)	0 (0,0)
Blank	107 (69,9)	51 (67,1)
Niet verzameld of gemeld	44 (28,8)	24 (31,6)
Anders	1 (0,7)	1 (1,3)
<b>Ziektekenmerken</b>		
<b>Serum-EPO (E/l) -categorieën<sup>b</sup>, n (%)</b>		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 tot 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Ontbrekend	1 (0,7)	0
<b>Serumferritine (µg/l)</b> Mediaan (min, max)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
<b>IPSS-R-classificatie risicocategorie, n (%)</b>		
Zeer laag	18 (11,8)	6 (7,9)
Laag	109 (71,2)	57 (75,0)
Matig	25 (16,3)	13 (17,1)
Anders	1 (0,7)	0
<b>RBC-transfusiebelasting/8 weken bij baseline<sup>c</sup>, n (%)</b>		
≥ 6 eenheden	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 en < 8 eenheden	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 en < 12 eenheden	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 eenheden	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 eenheden	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 en < 6 eenheden	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 eenheden	46 (30,1)	20 (26,3)
<b>Hb<sup>d</sup> (g/dl)</b> Mediaan (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
<b>SF3B1, n (%)</b>		
Gemuteerd	149 (92,2)	65 (85,5)
Niet-gemuteerd	12 (7,8)	10 (13,2)
Ontbrekend	0	1 (1,3)

EPO=erythropoëtiene; Hb=hemoglobine; IPSS-R=*International Prognostic Scoring System-Revised* (internationaal prognostisch scoresysteem - herzien)

<sup>a</sup> De leeftijd werd berekend op basis van de datum van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

<sup>b</sup> Baseline-EPO werd gedefinieerd als de hoogste EPO-waarde binnen 35 dagen na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

<sup>c</sup> Gegevens verzameld gedurende een periode van 16 weken voorafgaand aan de randomisatie.

<sup>d</sup> Baseline-Hb werd gedefinieerd als de laatste waarde die werd gemeten op of voorafgaand aan de datum van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (IP). Na toepassing van de regel 14/3 dagen, werd baselinedemoglobine gedefinieerd als de laagste Hb-waarde die binnen 35 dagen op of vóór de dag van de eerste dosis van het IP werd vastgesteld.

De werkzaamheidsresultaten zijn hieronder samengevat.

**Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met MDS in studie ACE-536-MDS-001**

Eindpunt	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
<b>Primair eindpunt</b>		
• <b>RBC-TI ≥ 8 weken (week 1-24)</b>		
Aantal responders (responspercentage %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Vaak voorkomend risicoverschil in responspercentage (95%-BI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Oddsratio (95%-BI) <sup>a</sup>	5,065 (2,278; 11,259)	
p-waarde <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Secundaire eindpunten</b>		
• <b>RBC-TI ≥ 12 weken (week 1-24)</b>		
Aantal responders (responspercentage %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Vaak voorkomend risicoverschil in responspercentage (95%-BI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Oddsratio (95%-BI) <sup>a</sup>	5,071 (2,002; 12,844)	
p-waarde <sup>a</sup>	0,0002	
• <b>RBC-TI ≥ 12 weken (week 1-48)</b>		
Aantal responders (responspercentage %) <sup>b</sup>	51 (33,3)	9 (11,8)
• Vaak voorkomend risicoverschil in responspercentage (95%-BI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Oddsratio (95%-BI) <sup>a</sup>	4,045 (1,827; 8,956)	
p-waarde <sup>a</sup>	0,0003	
<b>Frequentie transfusievoorval<sup>c</sup></b>		
• <b>Week 1-24</b>		
Interval transfusiepercentage (95%-BI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relatief risico vs. placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• <b>Week 25-48</b>		
Interval transfusiepercentage (95%-BI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relatief risico vs. placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
<b>Eenheden RBC-transfusie<sup>c</sup></b>		
• <b>Week 1-24</b>		
Transfusiebelasting < 6 eenheden/8 weken bij baseline LS-gemiddelde (SE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
95%-BI voor LS-gemiddelde	6,0, 8,3	11,1, 14,4
LS-gemiddelde van verschil (SE) (luspatercept vs. placebo)	-5,6 (1,01)	
95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-7,6, -3,6	
Transfusiebelasting < 6 eenheden/8 weken bij baseline LS-gemiddelde (SE)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
95%-BI voor LS-gemiddelde	17,1, 20,8	21,1, 26,4
LS-gemiddelde van verschil (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,8 (1,62)	
95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-8,0, -1,6	

Eindpunt	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
<b>• Weeks 25-48</b> Transfusiebelasting < 6 eenheden/8 weken bij baseline LS-gemiddelde (SE) 95%-BI voor LS-gemiddelde	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
LS-gemiddelde van verschil (SE) (luspatercept vs. placebo) 95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Transfusiebelasting < 6 eenheden/8 weken bij baseline LS-gemiddelde (SE) 95%-BI voor LS-gemiddelde	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
LS-gemiddelde van verschil (SE) (luspatercept vs. placebo) 95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: RBC-transfusie-onafhankelijk; BI: betrouwbaarheidsinterval; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; LS-gemiddelde (*least square mean*): kleinste-kwadratengemiddelde

<sup>a</sup> CMH-test gestratificeerd voor gemiddelde transfusiebelasting bij de baseline ( $\geq 6$  eenheden vs.  $< 6$  eenheden per 8 weken), en IPSS-R-score bij de baseline (zeer laag of laag vs. gemiddeld).

<sup>b</sup> Na het bezoek voor ziektebeoordeling van week 25 werd de behandeling gestaakt bij patiënten die er geen baat meer bij hadden; in vergelijking met luspaterceptpatiënten waren er maar weinig placebopatiënten die op een later tijdstip bijdroegen aan de gegevens (respectievelijk  $n=78$  vs.  $n=12$ ).

<sup>c</sup> Post-hoc analyse met baseline-imputatie.

Er werd een behandelingseffect in het voordeel van luspatercept ten opzichte van placebo waargenomen in de meeste geanalyseerde subgroepen gebruikmakend van onafhankelijkheid van transfusie > 12 weken (in week 1 tot week 24), inclusief patiënten met een hoog endogeen EPO-niveau bij de baseline (200-500 U/l) (23,3% vs. 0%, exploratieve analyse).

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar voor de groep met transfusiebelasting van > 8 eenheden/8 weken. Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten met een transfusiebelasting van > 12 eenheden/8 weken.

### Verkennde bevindingen

**Tabel 9. Verkennde werkzaamheidsresultaten bij patiënten met MDS in studie ACE-536-MDS-001**

Eindpunt	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
<b>mHI-E<sup>a</sup></b> <b>• Week 1-24</b> Aantal responders (responspercentage %) (95%-BI)	81 (52,9) (44,72; 61,05)	9 (11,8) (5,56; 21,29)
Vermindering in RBC-transfusie met 4 eenheden/8 weken, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Gemiddelde Hb-toename van $\geq 1,5$ g/dl voor 8 weken, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)



	<b>Luspatercept (N=153)</b>	<b>Placebo (N=76)</b>
<b>Eindpunt</b>		
<b>• Week 1-48</b>		
Aantal responders (responspercentage %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95%-BI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Vermindering in RBC-transfusie met 4 eenheden/8 weken, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Gemiddelde Hb-toename van $\geq 1,5$ g/dl voor 8 weken, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
<b>Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in gemiddeld serumferritine met imputatie op baseline (ITT-populatie)</b>		
Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in gemiddeld serumferritine over week 9 tot en met 24 ( $\mu\text{g/l}$ ) <sup>b</sup> LS-gemiddelde (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95%-BI voor LS-gemiddelde	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
<b>Vergelijking behandeling (luspatercept vs. placebo)<sup>c</sup></b>		
LS-gemiddelde van verschil (SE)	-180,1 (65,81)	
95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-309,8, -50,4	

Hb: hemoglobine; LS-gemiddelde (*least square mean*): kleinste-kwadratengemiddelde

<sup>a</sup> mHI-E = aangepaste hematologische verbetering – erythroïde. Het percentage patiënten dat voldoet aan de HI-E-criteria volgens de 2006-criteria van de internationale werkgroep (IWG), aangehouden voor een periode van 56 opeenvolgende dagen tijdens de aangegeven behandelingsperiode. Voor patiënten met RBC-transfusiebelasting van  $\geq 4$  eenheden/8 weken bij de baseline, werd mHI-E gedefinieerd als een vermindering in RBC-transfusie van ten minste 4 eenheden/8 weken. Voor patiënten met RBC-transfusiebelasting van  $< 4$  eenheden/8 weken bij de baseline, werd mHI-E gedefinieerd als een gemiddelde toename in Hb van  $\geq 1,5$  g/dl voor 8 weken in afwezigheid van RBC-transfusies.

<sup>b</sup> Als een patiënt geen bloedserumwaarde voor ferritine had binnen het aangewezen postbaseline interval, wordt serumferritine geïmputeerd op basis van de baselinewaarde.

<sup>c</sup> Analyse van covariantie werd gebruikt om het behandelingsverschil tussen de groepen te vergelijken (inclusief nominale p-waarde), met de verandering in serumferritine als de afhankelijke variabele, behandelingsgroep (2 niveaus) als factor en bloedserumwaarde voor ferritine bij de baseline als covariabelen, gestratificeerd op gemiddelde RBC-transfusievereiste bij de baseline ( $\geq 6$  eenheden vs.  $< 6$  eenheden RBC per 8 weken), en baseline-IPSS-R (zeer laag of laag vs. gemiddeld).

De mediane duur van de langste RBC-transfusie-onafhankelijke (RBC-TI) periode bij de responders in de behandelingsgroep die luspatercept kreeg was 30,6 weken.

Van de in totaal 62,1% (36/58) van de luspatercept-responders die RBC-TI  $\geq 8$  weken behaalden vanaf week 1-24 hadden twee of meer gevallen van RBC-TI op het moment van de analyse.

#### *Transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie*

De werkzaamheid en veiligheid van luspatercept werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), bij volwassen patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemiegeassocieerde anemie die RBC-transfusies vereisten (6-20 RBC-eenheden/24 weken) zonder transfusievrije periode  $> 35$  dagen tijdens die periode.

Patiënten in zowel de luspatercept- als de placebogroep werden behandeld gedurende ten minste 48 en tot maximaal 96 weken. Na het deblinderen konden placebopatiënten overstappen naar luspatercept.

In totaal werden 336 volwassen patiënten gerandomiseerd naar luspatercept 1,0 mg/kg (n=224) of placebo (n=112), elke 3 weken subcutaan toegediend. Dosistitratie tot 1,25 mg/kg werd toegestaan. De dosis kon worden uitgesteld of verlaagd afhankelijk van de Hb-waarde. Alle patiënten kwamen in aanmerking voor BSC, die RBC-transfusies, ijzerchelerende middelen, gebruik van antibiotica, antivirale en antifungale behandeling en nutritionele ondersteuning omvatte, indien nodig. De studie sloot patiënten uit met HbS/ $\beta$ -thalassemie of  $\alpha$ -thalassemie, of die schade aan belangrijke organen hadden (leverziekte, hartziekte, longziekte, nierinsufficiëntie). Patiënten met recente DVT of beroerte,

of met recent gebruik van behandeling met ESA, immunosuppressiva of hydroxyureum werden ook uitgesloten. De belangrijkste ziektekenmerken bij de baseline bij patiënten met  $\beta$ -thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-001 zijn weergegeven in tabel 10.

**Tabel 10. Baselinekenmerken bij patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-001**

	<b>Luspatercept (N=224)</b>	<b>Placebo (N=112)</b>
<b>Demografie</b>		
<b>Leeftijd (jaar)</b>		
Mediaan (min, max)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
<b>Leeftijdscategorieën, n (%)</b>		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 tot ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
<b>Geslacht, n (%)</b>		
Mannelijk	92 (41,1)	49 (43,8)
Vrouwelijk	132 (58,9)	63 (56,3)
<b>Ras, n (%)</b>		
Aziatisch	81 (36,2)	36 (32,1)
Zwart	1 (0,4)	0
Blank	122 (54,5)	60 (53,6)
Niet verzameld of gemeld	5 (2,2)	5 (4,5)
Anders	15 (6,7)	11 (9,8)
<b>Ziektekenmerken</b>		
<b>Hb-drempelwaarde vóór transfusie<sup>a</sup>, aanlooperperiode van 12 weken (g/dl)</b>		
Mediaan (min, max)	9,30 (4,6; 11,4)	9,16 (6,2; 11,5)
<b>Transfusiebelasting 12 weken bij de baseline</b>		
Mediaan (min, max) (eenheden/12 weken) (week -12 tot dag 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
<b><math>\beta</math>-thalassemie genmutatiegroepering, n (%)</b>		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Niet- $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Ontbrekend <sup>b</sup>	1 (0,4)	0

<sup>a</sup> De 12-weekse Hb-drempelwaarde vóór transfusie werd gedefinieerd als het gemiddelde van alle gedocumenteerde Hb-waarden vóór transfusie voor een patiënt gedurende de 12 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1.

<sup>b</sup> De categorie "ontbrekend" omvat patiënten in de populatie zonder resultaat voor de vermelde parameter.

Wanneer alle patiënten ten minste 48 weken behandeling hadden gekregen of gestopt waren met de behandeling werd het onderzoek geblindeerd voor analyses.

De werkzaamheidsresultaten zijn hieronder samengevat.

**Tabel 11. Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-001**

<b>Eindpunt</b>	<b>Luspatercept (N=224)</b>	<b>Placebo (N=112)</b>
<b>Primair eindpunt</b>		
<b>Vermindering van <math>\geq 33\%</math> ten opzichte van de baseline in RBC-transfusiebelasting, met een vermindering van ten minste 2 eenheden voor 12 opeenvolgende weken vergeleken met de 12 weken durende periode voorafgaand aan de behandeling</b>		
<b>Week 13-24</b>	48 (21,4)	5 (4,5)
Verskil in verhoudingen (95%-BI) <sup>a</sup>	17,0 (10,4; 23,6)	
p-waarde <sup>b</sup>	< 0,0001	

Eindpunt	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
<b>Secundaire eindpunten</b>		
<b>Week 37-48</b>	44 (19,6)	4 (3,6)
Vershil in verhoudingen (95%-BI) <sup>a</sup>	16,1 (9,8; 22,3)	
p-waarde <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Een vermindering van ≥ 50% ten opzichte van de baseline in RBC-transfusiebelasting, met een vermindering van ten minste 2 eenheden voor 12 opeenvolgende weken vergeleken met de 12 weken durende periode voorafgaand aan de behandeling</b>		
<b>Week 13-24</b>	17 (7,6)	2 (1,8)
Vershil in verhoudingen (95%-BI) <sup>a</sup>	5,8 (1,6; 10,1)	
p-waarde <sup>b</sup>	0,0303	
<b>Week 37-48</b>	23 (10,3)	1 (0,9)
Vershil in verhoudingen (95%-BI) <sup>a</sup>	9,4 (5,0; 13,7)	
p-waarde <sup>b</sup>	0,0017	

BI: Betrouwbaarheidsinterval.

<sup>a</sup> Verschil in verhoudingen (luspatercept + BSC – placebo + BSC) en 95%-BI's geschat aan de hand van de onvoorwaardelijke exacte toets.

<sup>b</sup> P-waarde van de Cochran-Mantel-Haenszetest, gestratificeerd volgens geografische regio.

### Verkennde bevindingen

**Tabel 12. Verkennde werkzaamheidsresultaten bij patiënten met transfusieafhankelijke β-thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-001**

Eindpunt	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
<b>Een vermindering van ≥ 33% ten opzichte van de baseline in RBC-transfusiebelasting, met een vermindering van ten minste 2 eenheden voor 12 opeenvolgende weken vergeleken met de 12 weken durende periode voorafgaand aan de behandeling</b>		
<b>Eender welke opeenvolgende 12 weken*</b>	158 (70,5)	33 (29,5)
Vershil in verhoudingen (95%-BI) <sup>a</sup>	41,1 (30,7; 51,4)	
<b>Eender welke opeenvolgende 24 weken*</b>	92 (41,1)	3 (2,7)
Vershil in verhoudingen (95%-BI) <sup>a</sup>	38,4 (31,3; 45,5)	
<b>Een vermindering van ≥ 50% ten opzichte van de baseline in RBC-transfusiebelasting, met een vermindering van ten minste 2 eenheden voor 12 opeenvolgende weken vergeleken met de 12 weken durende periode voorafgaand aan de behandeling</b>		
<b>Eender welke opeenvolgende 12 weken*</b>	90 (40,2)	7 (6,3)
Vershil in verhoudingen (95%-BI) <sup>a</sup>	33,9 (26,1; 41,8)	
<b>Eender welke opeenvolgende 24 weken*</b>	37 (16,5)	1 (0,9)
Vershil in verhoudingen (95%-BI) <sup>a</sup>	15,6 (10,5; 20,8)	
<b>Verandering LS-gemiddelde t.o.v. de baseline in belasting door transfusies (RBC-eenheden/48 weken)</b>		
<b>Week 1 tot week 48</b>		
LS-gemiddelde	-4,67	+1,16
LS-gemiddelde van verschil (luspatercept-placebo) (95%-BI) <sup>b</sup>	-5,83 (-7,01; -4,6)	
<b>Week 49 tot week 96</b>		
LS-gemiddelde	-5,66	+2,19
LS-gemiddelde van verschil (luspatercept-placebo) (95%-BI) <sup>b</sup>	-7,84 (-14,44; -1,25)	

ANCOVA: analyse van covariantie; BI: Betrouwbaarheidsinterval; LS-gemiddelde (*least square mean*): kleinste-kwadratengemiddelde

<sup>a</sup> Verschil in verhoudingen (luspatercept + BSC – placebo + BSC) en 95%-BI's geschat aan de hand van de onvoorwaardelijke exacte toets.

<sup>b</sup> Schattingen gebaseerd op een ANCOVA-model, met geografische regio's en belasting door transfusies bij de baseline als covariabelen.

Een vermindering in gemiddelde bloedserumwaarden voor ferritine werd waargenomen ten opzichte van de baseline in de luspaterceptgroep in vergelijking met een verhoging in de placebogroep in week

48 (-233,51 µg/l vs. +114,28 µg/l), wat resulteerde in een LS-gemiddelde van behandelingsverschil van -347,8 µg/l en een p-waarde < 0,0001 (95%-BI: -516,95, -178,65).

Van de in totaal 80,4% (127/158) van de luspatercept-responders die een vermindering van minstens 33% behaalden in de transfusiebelasting tijdens eender welk interval van 12 opeenvolgende weken, behaalden 2 of meer episodes van respons op het moment van analyse.

#### *Niet-transfusieafhankelijke β-thalassemie*

De werkzaamheid en veiligheid van luspatercept werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-studie in meerdere centra, BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), bij volwassen patiënten met niet-transfusieafhankelijke β-thalassemiegeassocieerde anemie (Hb-concentratie ≤ 10 g/dl).

In totaal werden 145 volwassen patiënten die RBC-transfusies kregen (0-5 RBC-eenheden in de periode van 24 weken voorafgaand aan de randomisatie) en een Hb-waarde hadden van ≤ 10,0 g/dl bij de baseline (gedefinieerd als het gemiddelde van ten minste 2 Hb-metingen met een tussentijd van ≥ 1 week binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie), gerandomiseerd naar luspatercept (n=96) of placebo (n=49), elke 3 weken subcutaan toegediend. De patiënten werden bij randomisatie gestratificeerd op basis van hun Hb-waarde bij de baseline en hun patiëntgerapporteerde uitkomst (*patient-reported outcome*, PRO) voor de wekelijkse domeinscore voor vermoeidheid/zwakte (V/Z) bij niet-transfusieafhankelijke β-thalassemie (*non-transfusion-dependent thalassaemia*, NTDT) (NTDT-PRO). Dosistitratie tot 1,25 mg/kg werd toegestaan. De dosis kon worden uitgesteld of verlaagd afhankelijk van de Hb-waarde. In totaal werd bij 53% van de patiënten die luspatercept kregen (n=51) en bij 92% van de patiënten die placebo kregen (n=45) de dosis verhoogd naar 1,25 mg/kg in de behandelingsperiode van 48 weken. Van de patiënten die luspatercept kregen, werd 96% gedurende 6 maanden of langer en 86% gedurende 12 maanden of langer blootgesteld. In totaal voltooiden 89 patiënten (92,7%) die luspatercept kregen en 35 (71,4%) die placebo kregen 48 weken behandeling.

Alle patiënten kwamen in aanmerking voor BSC (*best supportive care*) indien nodig, waaronder: RBC-transfusies, ijzerchelerende middelen, gebruik van antibiotica, antivirale en antifungale behandeling en nutritionele ondersteuning. Gelijktijdige behandeling voor anemie met RBC-transfusies was, naar oordeel van de arts, toegestaan voor lage hemoglobinewaarden, symptomen die gepaard gaan met anemie (bijv. hemodynamische of pulmonale aantasting die behandeling vereist) of comorbiditeiten. De studie sloot patiënten uit met HbS/β-thalassemie of α-thalassemie, of die schade aan belangrijke organen hadden (leverziekte, hartziekte, longziekte, nierinsufficiëntie) of actieve hepatitis C of B, of HIV. Patiënten met recente DVT of beroerte, die recent behandeld waren met ESA, immunosuppressiva of hydroxyureum, of die langdurig anticoagulantia gebruikten of ongecontroleerde hypertensie hadden, werden ook uitgesloten. Slechts een beperkt aantal patiënten met comorbiditeiten bij onderliggende anemie, zoals pulmonale hypertensie, lever- en nierziekte en diabetes, werd in de studie opgenomen.

De belangrijkste ziektekenmerken bij baseline bij de *intention-to-treat*- (ITT-) populatie met niet-transfusieafhankelijke β-thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-002 zijn weergegeven in tabel 13.

**Tabel 13. Baselinekenmerken bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-002**

	ITT-populatie	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
<b>Demografie</b>		
<b>Leeftijd (jaar)</b>		
Mediaan (min; max)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
<b>Geslacht, n (%)</b>		
Mannelijk	40 (41,7)	23 (46,9)
Vrouwelijk	56 (58,3)	26 (53,1)
<b>Ras, n (%)</b>		
Aziatisch	31 (32,3)	13 (26,5)
Blank	59 (61,5)	28 (57,1)
Anders	6 (6,3)	8 (16,3)
<b>Ziektekenmerken</b>		
<b>Diagnose van <math>\beta</math>-thalassemie, n (%)</b>		
$\beta$ -thalassemie	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/ $\beta$ -thalassemie	28 (29,2)	11 (22,4)
$\beta$ -thalassemie met $\alpha$ -thalassemie	5 (5,2)	4 (8,2)
<b>Hb-waarde bij de baseline<sup>a</sup> (g/dl)</b>		
Mediaan (min; max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
<b>Patiënten met gemiddelde Hb-waarde bij de baseline<sup>a</sup> binnen de categorie van &lt; 8,5 (g/dl), n (%)</b>	55 (57,3)	29 (59,2)
<b>Domeinscore voor NTDT-PRO-V/Z bij de baseline<sup>b</sup>, n (%)</b>		
Mediaan (min; max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
<b>Domeinscore voor NTDT-PRO-V/Z bij de baseline<sup>b</sup> binnen de categorie van <math>\geq 3</math>, n (%)</b>	66 (68,8)	35 (71,4)
<b>Transfusiebelasting bij de baseline (eenheden/24 weken)</b>		
Mediaan (min; max)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
<b>Splenectomie, n (%)</b>		
Ja	34 (35,4)	26 (53,1)
<b>MRI-LIC-scan (drooggewicht in mg/g)<sup>c</sup>, n</b>		
Mediaan (min; max)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
<b>MRI miltvolume (cm<sup>3</sup>), n</b>		
Mediaan (min; max)	60 879,9 (276,1; 2.419,0)	22 1.077,0 (276,5; 2.243,0)

	ITT-populatie	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
<b>Gebruik van ICT bij de baseline, n (%)</b>	28 (29,2)	16 (32,7)
<b>Serumferritine bij de baseline (µg/l)<sup>d</sup></b> Mediaan (min; max)	456,5 (30,0; 3.528,0)	360,0 (40,0; 2.265,0)

Hb=hemoglobine; HbE=hemoglobine E; ICT=ijschelatietherapie; LIC=ijsconcentratie in de lever (*liver iron concentration*); max=maximum; min=minimum; MRI=*magnetic resonance imaging*; NTDT-PRO-V/Z=patiëntgerapporteerde uitkomst voor de domeinscore voor vermoeidheid en zwakte bij niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie

<sup>a</sup> Gemiddelde van ten minste 2 Hb-waarden bepaald door het centrale laboratorium tijdens de screeningsperiode van 28 dagen.

<sup>b</sup> Baseline gedefinieerd als het gemiddelde van niet-ontbrekende domeinscore voor NTDT-PRO-V/Z gedurende 7 dagen voorafgaand aan dosis 1 op dag 1.

<sup>c</sup> De LIC-waarde was ofwel de waarde verkregen van het elektronisch *case report form* (eCRF) ofwel de waarde afgeleid van de T2-\*, R2-\* of R2-parameter, afhankelijk van welke technieken en software werden gebruikt voor de MRI-LIC-acquisitie.

<sup>d</sup> Het gemiddeld serumferritine bij de baseline werd berekend tijdens de 24 weken voorafgaand aan dosis 1 op dag 1. De ICT bij de baseline werd berekend tijdens de 24 weken voorafgaand aan dosis 1 op dag 1.

De werkzaamheidsresultaten zijn hieronder samengevat.

**Tabel 14. Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke  $\beta$ -thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-002**

	ITT-populatie	
Eindpunt	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
<b>Primair eindpunt</b> <b>Toename ten opzichte van de baseline in gemiddelde Hb van <math>\geq 1,0</math> g/dl gedurende een ononderbroken periode van 12 weken (in afwezigheid van transfusies)</b>		
• Week 13-24 Responspercentage <sup>a</sup> , n [(%) (95%-BI)] <sup>b</sup>	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-waarde <sup>c</sup>	< 0,0001	

BI=betrouwbaarheidsinterval; Hb=hemoglobine

<sup>a</sup> Gedefinieerd als het aantal patiënten met een Hb-toename van  $\geq 1,0$  g/dl in afwezigheid van RBC-transfusie ten opzichte van de baseline (d.w.z. het gemiddelde van  $\geq 2$  Hb-metingen met een tussentijd van  $\geq 1$  week in de 4 weken voorafgaand aan dosis 1 op dag 1).

<sup>b</sup> Het 95%-BI voor het responspercentage (%) werd geschat op basis van de exacte methode van Clopper-Pearson.

<sup>c</sup> De oddsratio (luspatercept vs. placebo) met 95%-BI en de p-waarde werden geschat op basis van de CMH-test gestratificeerd op basis van Hb-categorie bij de baseline ( $< 8,5$  vs.  $\geq 8,5$  g/dl) en categorie voor de domeinscore voor NTDT-PRO-V/Z bij de baseline ( $\geq 3$  vs.  $< 3$ ), gedefinieerd als covariabelen bij de randomisatie.

NB: Patiënten met ontbrekende Hb-waarde in week 13-24 werden in de analyse als niet-responders ingedeeld.

In totaal bereikte 77,1% van de met luspatercept behandelde patiënten een toename ten opzichte van baseline in gemiddelde Hb van  $\geq 1,0$  g/dl gedurende een ononderbroken periode van 12 weken (in afwezigheid van transfusies) (week 13-24). Dit effect werd gehandhaafd bij 57,3% van de patiënten die week 144 van de behandeling bereikten.

### Pediatrische patiënten

#### *Myelodysplastisch syndroom*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Reblozyl in alle subgroepen van pediatrische patiënten met een myelodysplastisch syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

### *β-thalassemie*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Reblozyl in één of meerdere subgroepen van de pediatrie patiënten in de leeftijd vanaf 6 jaar met β-thalassemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers en patiënten wordt luspatercept langzaam geabsorbeerd na subcutane toediening, waarbij de  $C_{max}$  in serum vaak ongeveer 7 dagen na de dosis werd waargenomen bij alle dosisniveaus. Analyse van de populatiefarmacokinetiek suggereert dat de absorptie van luspatercept in de bloedsomloop lineair is over het bereik van de onderzochte doses, en dat de absorptie niet significant wordt beïnvloed door de locatie van de subcutane injectie (bovenarm, bovenbeen of buik). Interindividuele variabiliteit in AUC (oppervlakte onder de curve) was ongeveer 38% bij MDS-patiënten en 36% bij patiënten met β-thalassemie.

### Distributie

Bij de aanbevolen doses was het gemiddelde schijnbare distributievolume 9,68 l voor MDS-patiënten en 7,26 l voor patiënten met β-thalassemie. Het kleine distributievolume geeft aan dat luspatercept voornamelijk beperkt is tot extracellulaire vloeistoffen, in overeenstemming met de grote moleculaire massa ervan.

### Biotransformatie

Luspatercept zal naar verwachting gemetaboliseerd worden in aminozuren door het algemene proteïnedegradatieproces.

### Eliminatie

Luspatercept zal naar verwachting niet uitgescheiden worden in de urine vanwege de grote moleculaire massa die boven de uitsluitingsdrempel van de glomerulaire filtratiegrootte valt. Bij de aanbevolen doses was de gemiddelde schijnbare totale klaring 0,516 l/dag voor MDS-patiënten en 0,441 l/dag voor patiënten met β-thalassemie. De gemiddelde halfwaardetijd in serum is ongeveer 13 dagen voor MDS-patiënten en 11 dagen voor patiënten met β-thalassemie.

### Lineariteit/non-lineariteit

De toename van  $C_{max}$  en AUC in serum van luspatercept is ongeveer evenredig met stijgingen in de dosis van 0,125 tot 1,75 mg/kg. Luspatercept-klaring was onafhankelijk van de dosis of de tijd.

De steady-state serumconcentratie van luspatercept wordt behaald na 3 doses wanneer het elke drie weken wordt toegediend, met een accumulatieverhouding van ongeveer 1,5.

### Hb-respons

Bij patiënten die minder dan 4 eenheden RBC-transfusie kregen binnen 8 weken voorafgaand aan de studie, verhoogde Hb binnen 7 dagen na de start van de behandeling en de stijging hield verband met de tijd voor het bereiken van de  $C_{max}$  van luspatercept. De grootste gemiddelde Hb-toename werd waargenomen na de eerste dosis, met bijkomende kleine stijgingen waargenomen na daaropvolgende doses. Hb-waarden keerden ongeveer 6 tot 8 weken na de laatste dosis terug naar de baselinewaarde (0,6 tot 1,75 mg/kg). Toegenomen serumblootstelling (AUC) aan luspatercept werd in verband gebracht met een grotere Hb-toename bij patiënten met MDS of β-thalassemie.

Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke β-thalassemie met een transfusiebelasting van 0 tot 5 eenheden per 24 weken bij de baseline werd een toegenomen serumblootstelling (tijdgemiddelde AUC) aan luspatercept in verband gebracht met een grotere kans op het bereiken van een Hb-toename ( $\geq 1$  g/dl of  $\geq 1,5$  g/dl) en een langere duur van deze Hb-toename. De serumconcentratie van luspatercept waarbij 50% van het maximale stimulerende effect op de aanmaak van Hb wordt bereikt, werd geschat op 7,6 µg/ml.

## Speciale populaties

### *Ouderen*

Analyse van populatiefarmacokinetiek voor luspatercept omvatte patiënten van 18 tot 95 jaar oud, met een mediane leeftijd van 72 jaar voor MDS-patiënten en 33 jaar voor patiënten met  $\beta$ -thalassemie. Er werd geen klinisch significant verschil in AUC of klaring gevonden bij alle leeftijdsgroepen van MDS-patiënten (< 65, 65-74 en  $\geq$  75 jaar) of van patiënten met  $\beta$ -thalassemie (18 tot 71 jaar).

### *Leverfunctiestoornis*

De analyse van populatiefarmacokinetiek voor luspatercept omvatte patiënten met een normale leverfunctie (BIL, ALAT en ASAT  $\leq$  ULN; N = 207), lichte leverfunctiestoornis (BIL > 1 – 1,5 x ULN, en ALAT of ASAT > ULN; N = 160), matige leverfunctiestoornis (BIL > 1,5 – 3 x ULN, eender welke ALAT of ASAT; N = 138) of ernstige leverfunctiestoornis (BIL > 3 x ULN, eender welke ALAT of ASAT; N = 40) zoals gedefinieerd door de criteria van het *National Cancer Institute* inzake leverfunctiestoornissen. Effecten van categorieën voor leverfunctie, verhoogde leverenzymen (ALAT of ASAT, maximaal 3 x ULN) en verhoogde totale BIL (4 – 246  $\mu$ mol/l) op klaring van luspatercept werden niet waargenomen. Er werd geen klinisch significant verschil gevonden in gemiddelde steady-state  $C_{max}$  en AUC in de verschillende leverfunctiegroepen. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met leverenzymen (ALAT of ASAT)  $\geq$  3 x ULN. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met levercirrose (Child-Pugh-klasse A, B en C), aangezien er geen specifiek onderzoek is uitgevoerd.

### *Nierfunctiestoornis*

De analyse van populatiefarmacokinetiek voor luspatercept omvatte patiënten met een normale nierfunctie (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> N = 315), lichte nierfunctiestoornis (GFR 60 tot 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> N = 171) of matige nierfunctiestoornis (GFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> N = 59). De serumblootstelling (AUC) aan luspatercept was 27% tot 41% hoger bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of eindstadium nierziekte.

### Andere intrinsieke factoren

De volgende populatiekenmerken hebben geen klinisch significant effect op AUC of klaring van luspatercept: geslacht en ras (Aziatisch vs. blank).

De volgende ziektekenmerken bij de baseline hadden geen klinisch significant effect op klaring van luspatercept: erytropoëtiniveau in serum, RBC-transfusiebelasting, MDS-ringsideroblasten, genotype  $\beta$ -thalassemie ( $\beta^0/\beta^0$  vs. non- $\beta^0/\beta^0$ ) en splenectomie.

Het distributievolume en de klaring van luspatercept namen toe met de toename van het lichaamsgewicht, wat het op lichaamsgewicht gebaseerde doseringsregime ondersteunt.

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

### Toxiciteit bij enkele en herhaalde dosis

Na herhaalde toediening van luspatercept bij ratten werden de volgende toxiciteiten gezien: membranoproliferatieve glomerulonefritis; congestie, necrose en/of mineralisatie van de bijniere; hepatocellulaire vacuolisering en necrose; mineralisatie van de glandulaire maag; en verminderd hart- en longgewicht zonder verbonden histologische bevindingen. Een klinische observatie van gezwollen achterste ledematen/poten werd opgemerkt in verscheidene studie bij ratten en konijnen (waaronder juveniele en reproductieve toxiciteitsonderzoeken). In één jonge rat kwam dit histopathologisch overeen met nieuwe botvorming, fibrose en ontsteking. Membranoproliferatieve glomerulonefritis werd ook waargenomen bij apen. Aanvullende toxiciteiten bij apen waren: vasculaire degeneratie en inflammatoire infiltraten in de plexus choroïdeus.

Voor de 6 maanden durende toxiciteitsstudie, de langsturende studie bij apen, was het niveau zonder waargenomen bijwerkingeneffect (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 0,3 mg/kg (het 0,3-



voudige van de klinische blootstelling bij 1,75 mg/kg elke 3 weken). Er werd geen NOAEL vastgesteld bij ratten en het niveau met laagste waargenomen bijwerkingeneffect (*lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL) in de 3 maanden durende rattenstudie was 1 mg/kg (0,9-voudige van de klinische blootstelling bij 1,75 mg/kg elke 3 weken).

#### Carcinogenese en mutagenese

Met luspatercept werd geen onderzoek naar carcinogeniciteit en mutageniciteit uitgevoerd. Hematologische maligniteiten werden waargenomen bij 3 van de 44 ratten die bestudeerd werden in de groep met de hoogste dosis (10 mg/kg) in de definitieve juveniele toxiciteitsstudie. Het optreden van deze tumoren bij jonge dieren is ongewoon en de relatie met de luspatercept-behandeling kan niet worden uitgesloten. Bij de dosis van 10 mg/kg, waarbij tumoren werden waargenomen, vertegenwoordigt de blootstelling een blootstellingsveelvoud van ongeveer 4 maal de geschatte blootstelling bij een klinische dosis van 1,75 mg/kg elke drie weken.

Er werden geen andere proliferatieve of preneoplastische laesies, toe te schrijven aan luspatercept, waargenomen in eender welke diersoort in andere niet-klinische veiligheidsstudies die werden uitgevoerd met luspatercept, waaronder de 6 maanden durende studie bij apen.

#### Vruchtbaarheid

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten, verminderde de toediening van luspatercept aan vrouwelijke ratten bij doses hoger dan de momenteel aanbevolen hoogste menselijke dosis het gemiddelde aantal corpora lutea, implantaties en levensvatbare embryo's. Dergelijke effecten werden niet waargenomen wanneer blootstelling bij dieren 1,5 keer de klinische blootstelling was. De effecten op de vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten waren omkeerbaar na een 14 weken durende herstelperiode.

De toediening van luspatercept aan mannelijke ratten bij doses hoger dan de huidige aanbevolen hoogste dosis bij de mens had geen nadelige effecten op de mannelijke voortplantingsorganen of op hun vermogen om te paren en levensvatbare embryo's te produceren. De hoogste geteste dosis bij mannelijke ratten leverde een blootstelling op van ongeveer 7 keer de klinische blootstelling.

#### Embryonale en foetale ontwikkeling (EFD)

Er werden toxicologische studies naar de embryonale en foetale ontwikkeling (dosisbepalende en definitieve studies) uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen. In de definitieve studies werden elke week tweemaal doses van maximaal 30 mg/kg of 40 mg/kg toegediend tijdens de periode van organogenese. Luspatercept was een selectief toxische stof voor de ontwikkeling (mannetje niet getroffen; foetus getroffen) bij ratten en een maternaal en foetaal toxische stof voor de ontwikkeling bij (vrouwetje en foetus betrokken) bij konijnen. Er werden embryo-foetale effecten waargenomen bij beide diersoorten waaronder verlagingen in het aantal levende foetussen en foetaal lichaamsgewicht, toenames van resorpties, verlies na implantatie en skeletale variaties en, bij konijnenfoetussen, misvormingen van de ribben en wervels. Bij beide diersoorten werden effecten van luspatercept waargenomen in de EFD-studies aan de laagste geteste dosis, 5 mg/kg, wat overeenstemt met een geschatte blootstelling bij ratten en konijnen van respectievelijk ongeveer 2,7 en 5,5 keer hoger dan de geschatte klinische blootstelling.

#### Pre- en postnatale ontwikkeling

In een studie naar pre- en postnatale ontwikkeling, met dosisniveaus van 3, 10 of 30 mg/kg eenmaal elke 2 weken toegediend vanaf zwangerschapsdag (*gestational day*, GD) 6 tot en met postnatale dag (PND) 20, bestonden nadelige effecten bij alle doseringen uit lager lichaamsgewicht bij F<sub>1</sub>-jongen van beide geslachten bij de geboorte, tijdens lactatie, en na het spenen (PND 28); lager lichaamsgewicht tijdens de vroege periode voorafgaand aan het paren (week 1 en 2) bij de F<sub>1</sub>-vrouwtjes (nadelige effecten alleen bij de 30 mg/kg/dosis) en lager lichaamsgewicht van F<sub>1</sub>-mannetjes tijdens de periode voorafgaand aan het paren, de paarperiode en de periode erna; en microscopische nierbevindingen in F<sub>1</sub>-jongen. Daarnaast omvatten niet-nadelige bevindingen vertraagde mannelijke seksuele ontwikkeling bij de 10 en 30 mg/kg/dosis. De vertraging in groei en de nadelige nierbevindingen, in de F<sub>1</sub>-generatie, sloot de vaststelling uit van een NOAEL voor algemene en ontwikkelingstoxiciteit met betrekking tot de F<sub>1</sub>-generatie. Er was echter geen effect op gedragsindices, vruchtbaarheid of reproductieve parameters aan eender welk dosisniveau bij beide geslachten. De NOAEL voor

gedragsbeoordelingen, vruchtbaarheid en reproductieve functie bij de F<sub>1</sub>-dieren werd daarom geacht de 30 mg/kg/dosis te zijn. Luspatercept wordt overgedragen via de placenta van de zwangere ratten en konijnen en wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten.

#### Juvenile toxiciteit

In een studie bij jonge ratten werd luspatercept toegediend vanaf postnatale dag (PND) 7 tot PND 91 aan 0, 1, 3 of 10 mg/kg. Veel van de bevindingen die werden waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde toediening bij ratten werden ook waargenomen bij de jonge ratten. Deze bevindingen omvatten glomerulonefritis in de nier, hemorragie/congestie, necrose en mineralisatie van de bijnier, mucosale mineralisatie in de maag, lager hartgewicht en gezwollen achterste ledematen/poten. Luspatercept-gerelateerde bevindingen, uniek voor jonge ratten, omvatten tubulaire atrofie/hypoplasie van de medulla van de nier, vertragingen in de gemiddelde leeftijd van seksuele volwassenheid bij mannetjes, effecten op voortplanting (lagere paringsindices) en niet-negatieve afname van de botmineraaldichtheid bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten. De effecten op de voortplanting werden waargenomen na een herstelperiode van meer dan 3 maanden, wat een blijvend effect suggereert. Hoewel er geen onderzoek werd gedaan naar de reversibiliteit van de tubulaire atrofie/hypoplasie, worden deze effecten ook als irreversibel beschouwd. Er werden ongewenste effecten op de nieren en het voortplantingssysteem waargenomen bij klinisch relevante blootstellingsniveaus en gezien bij de laagste onderzochte dosering, zodat er geen NOAEL werd vastgesteld. Daarnaast werden hematologische maligniteiten waargenomen bij 3 van de 44 ratten die bestudeerd werden in de groep met de hoogste dosis (10 mg/kg). Deze bevindingen worden allemaal beschouwd als een mogelijk risico met betrekking tot pediatrische patiënten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuurmonohydraat (E330)  
Natriumcitraat (E331)  
Polysorbaat 80  
Sucrose  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

4 jaar.

#### Na reconstitutie

Indien bewaard in de originele verpakking, werden de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het gereconstitueerde geneesmiddel aangetoond tot 8 uur bij kamertemperatuur ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) of tot 24 uur bij  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ .

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddelproduct onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ .

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

##### Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie

Type I-glazen injectieflacon van 3 ml met een hydrofobe binnencoating, afgesloten met een broombutylrubberen stop en aluminium verzegeling met een geel ‘flip-off’-kapje van polypropyleen.

##### Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie

Type I-glazen injectieflacon van 3 ml met een hydrofobe binnencoating, afgesloten met een broombutylrubberen stop en aluminium verzegeling met een oranje ‘flip-off’-kapje van polypropyleen.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

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

Reblozyl moet voorafgaand aan toediening voorzichtig worden gereconstitueerd. Heftig schudden moet worden vermeden.

##### Reconstitutie van het geneesmiddel

Reblozyl wordt geleverd als een gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie voor gebruik. Alleen water voor injecties mag worden gebruikt wanneer Reblozyl gereconstitueerd wordt.

Om de gewenste dosis te bereiken moet het juiste aantal Reblozyl-injectieflacons worden gereconstitueerd. Om een nauwkeurige dosering te verzekeren moet een spuit met de juiste schaalverdeling worden gebruikt voor reconstitutie.

De volgende stappen moeten worden opgevolgd voor reconstitutie:

1. Verwijder het gekleurde kapje van de injectieflacon en haal een alcoholdoekje over de bovenkant van de flacon.
2. Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie  
Doe 0,68 ml water voor injectie in de injectieflacon met behulp van een spuit met geschikte schaalverdeling en naald, waarbij u de straal op het gelyofiliseerde poeder richt. Laat staan gedurende één minuut. Elke injectieflacon met enkelvoudige dosis van 25 mg levert ten minste 0,5 ml op met 50 mg/ml luspatercept.

##### Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie

Doe 1,6 ml water voor injectie in de injectieflacon met behulp van een spuit met geschikte schaalverdeling en naald, waarbij u de straal op het gelyofiliseerde poeder richt. Laat staan gedurende één minuut. Elke injectieflacon met enkelvoudige dosis van 75 mg levert ten minste 1,5 ml op met 50 mg/ml luspatercept.

3. Voer de naald en injectiespuit die gebruikt werd voor de reconstitutie af. Gebruik deze niet voor subcutane injectie.
4. Draai de injectieflacon zachtjes gedurende 30 seconden rond. Stop het ronddraaien en laat de injectieflacon gedurende 30 seconden in een verticale positie staan.

5. Inspecteer de injectieflacon op onopgelost poeder in de oplossing. Indien onopgelost poeder wordt waargenomen, herhaal stap 4 totdat het poeder volledig is opgelost.
6. Keer de injectieflacon om en draai het in omgekeerde positie gedurende 30 seconden rond. Breng de injectieflacon terug in verticale positie en laat het gedurende 30 seconden staan.
7. Herhaal stap 6 zeven keer om te zorgen voor volledige reconstitutie van het materiaal op de wanden van de injectieflacon.
8. Inspecteer visueel de gereconstitueerde oplossing voorafgaand aan toediening. Wanneer het goed gemengd is, vormt de gereconstitueerde oplossing Reblozyl een kleurloze tot lichtgele, heldere tot enigszins opaalachtige oplossing die vrij is van zichtbare vreemde deeltjes. Niet gebruiken als onopgelost geneesmiddel of vreemde deeltjes worden waargenomen.
9. Als de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2020

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

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

## **BIJLAGE II**

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

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

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

Een aanpassing van het RMP dient te worden ingediend voor de door het CHMP vastgestelde deadline.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de introductie van Reblozyl in elke lidstaat moeten de vergunningshouder voor het in de handel brengen en de nationale bevoegde overheid het eens zijn over de inhoud en het formaat van het voorlichtingsprogramma, inclusief communicatiemedia, distributiemethoden en eventuele andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Reblozyl op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die van plan zijn Reblozyl voor te schrijven, een informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ontvangen dat het volgende bevat:

1. Informatie over waar de meest recente SPC te vinden is;
2. Checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg;
3. Patiëntenkaart (alleen voor vrouwen die zwanger kunnen worden).

#### **Checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

De checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet worden gebruikt voordat de behandeling wordt opgestart, en daarna op regelmatige tijdstippen tijdens de opvolging. De checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- Informatie over onderzoeken bij dieren die de voortplantings- en embryo-foetale toxiciteit van luspatercept aantoont, dat daarom gecontra-indiceerd is tijdens zwangerschap.
- Herinnering dat luspatercept gecontra-indiceerd is tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen doeltreffende contraceptie gebruiken.
- De noodzaak om advies te geven voordat begonnen wordt met behandeling en daarna regelmatig betreffende het potentiële teratogene risico van luspatercept en de vereiste handelingen om dit risico te minimaliseren.
- Er dient een zwangerschapstest uitgevoerd te worden en negatieve resultaten dienen door de voorschrijver bevestigd te worden voordat met de behandeling gestart wordt. Dit moet met regelmatige intervallen herhaald worden.
- Patiënten dienen zeer doeltreffende contraceptie te gebruiken tijdens behandeling met luspatercept.
- Tijdens behandeling mogen vrouwen niet zwanger worden. Als een vrouw zwanger wordt of zwanger wil worden, moet gestopt worden met luspatercept. Vrouwen zwanger kunnen worden moeten zeer doeltreffende contraceptie gebruiken tijdens behandeling met luspatercept en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis luspatercept.
- Het is belangrijk advies te geven in geval van zwangerschap en de uitkomst van de zwangerschap moet beoordeeld worden.
- Indien een zwangerschap optreedt tijdens behandeling of binnen 3 maanden na de laatste dosis van de behandeling van luspatercept, herinner de patiënt er dan aan dat dit gemeld moet worden bij de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, de nationale bevoegde autoriteit en/of aan BMS door contact op te nemen met het plaatselijke e-mailadres of door de URL te bezoeken die genoemd wordt in het materiaal, ongeacht of er bijwerkingen worden waargenomen.

#### **Patiëntenkaart (alleen voor vrouwen die zwanger kunnen worden)**

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de patiëntenkaart verstrekken aan vrouwen die zwanger kunnen worden, wanneer de behandeling wordt gestart. De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de vrouw die zwanger kan worden, vóór elke volgende toediening vragen om te

bevestigen dat zij de patiëntenkaart heeft, en moet haar bijkomende kaarten geven, indien nodig. De patiëntenkaart moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- De noodzaak van een negatieve zwangerschapstest voor aanvang van de behandeling met luspatercept bij vrouwen die zwanger kunnen worden.
- De noodzaak dat vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één zeer doeltreffende contraceptiemethode gebruiken tijdens behandeling met luspatercept en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.
- De noodzaak om bij de arts elke vermoede of bevestigde zwangerschap te melden die optreedt tijdens de behandeling en binnen 3 maanden na de laatste dosis.



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

## **A. ETIKETERING**

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

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie  
luspatercept

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

Elke injectieflacon bevat 25 mg luspatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg luspatercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80, sucrose, zoutzuur, natriumhydroxide.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie.

1 injectieflacon

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/20/1452/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

REBLOZYL 25 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN  
NN

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

**INJECTIEFLACON**

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

Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie  
luspatercept  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

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

**6. OVERIGE**

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

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie  
luspatercept

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

Elke injectieflacon bevat 75 mg luspatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg luspatercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80, sucrose, zoutzuur, natriumhydroxide.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie.

1 injectieflacon

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/20/1452/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

REBLOZYL 75 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN  
NN

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

**INJECTIEFLACON**

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

Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie  
luspatercept  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

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

**6. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

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

### **Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie luspatercept**

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

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

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

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

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

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

Reblozyl bevat de werkzame stof luspatercept. Het wordt gebruikt voor:

##### **Myelodysplastische syndromen**

Het myelodysplastisch syndroom (MDS) is een verzameling van veel verschillende bloed- en beenmergaandoeningen.

- Rode bloedcellen worden abnormaal en ontwikkelen zich niet correct.
- Patiënten kunnen een aantal klachten en verschijnselen krijgen, waaronder een laag aantal rode bloedcellen (anemie), en het kan zijn dat ze transfusies met rode bloedcellen nodig hebben.

Reblozyl wordt gebruikt bij volwassenen met anemie die veroorzaakt wordt door MDS en die transfusies met rode bloedcellen nodig hebben. Het wordt gebruikt bij volwassenen die al zijn behandeld of niet kunnen worden behandeld met erythropoëtische groeifactoren.

##### **β-thalassemie**

β-thalassemie is een genetische bloedziekte.

- Het heeft invloed op de productie van hemoglobine.
- Patiënten kunnen een aantal klachten en verschijnselen krijgen, waaronder een laag aantal rode bloedcellen (anemie) en het kan zijn dat ze transfusies met rode bloedcellen nodig hebben.

Reblozyl wordt gebruikt voor de behandeling van anemie bij volwassenen met β-thalassemie die al dan niet regelmatige transfusies met rode bloedcellen nodig hebben.

##### **Hoe Reblozyl werkt**

Reblozyl verbetert het vermogen van uw lichaam om rode bloedcellen te vormen. Rode bloedcellen bevatten hemoglobine, een eiwit dat zuurstof door uw lichaam vervoert. Naarmate uw lichaam meer rode bloedcellen vormt, neemt de concentratie van hemoglobine toe.

*Voor patiënten met MDS en  $\beta$ -thalassemie die regelmatige bloedtransfusies nodig hebben*  
Het gebruik van Reblozyl kan de noodzaak voor transfusies met rode bloedcellen verminderen of overbodig maken.

- Transfusies met rode bloedcellen kunnen leiden tot abnormaal hoge niveaus van ijzer in het bloed en in verschillende organen van het lichaam. Dit kan schadelijk zijn na verloop van tijd.

*Voor patiënten met  $\beta$ -thalassemie die geen regelmatige bloedtransfusies nodig hebben*  
Het gebruik van Reblozyl kan uw bloedarmoede verbeteren doordat het uw Hb verhoogt.

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

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

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie de rubriek over Zwangerschap).
- U moet worden behandeld om bloedcellen die een gezwel veroorzaken buiten het beenmerg (extramedullaire hemopoëse-massa's – EMH-massa's) onder controle te brengen.

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

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- U bent een patiënt met  $\beta$ -thalassemie en uw milt is verwijderd. U heeft mogelijk een groter risico op een bloedstolsel. Uw arts zal met u praten over andere mogelijke risicofactoren die dit risico kunnen verhogen - dit zijn onder andere:
  - een hormoonvervangende therapie of
  - een eerder bloedstolselUw arts kan preventieve maatregelen of geneesmiddelen gebruiken om de kans dat u een bloedstolsel krijgt te verkleinen.
- U heeft ernstige rugpijn die niet weggaat, gevoelloosheid of zwakte of verlies van vrijwillige bewegingen in de benen, handen of armen, moeite met het ophouden van ontlasting of plas (incontinentie). Dit kunnen klachten zijn van extramedullaire hemopoëse-massa's (EMH-massa's) die op het ruggenmerg drukken.
- U had ooit een hoge bloeddruk (Reblozyl kan namelijk de bloeddruk verhogen). Uw bloeddruk wordt gecontroleerd voordat u Reblozyl krijgt en in de loop van de behandeling. U krijgt Reblozyl alleen als uw bloeddruk onder controle is.
- U heeft een aandoening waardoor de sterkte en gezondheid van uw botten worden aangetast (osteopenie en osteoporose). U loopt mogelijk een groter risico op botbreuken.

### **Routinematige testen**

U ondergaat bloedonderzoek voorafgaand aan elke dosis van dit geneesmiddel. Dit is omdat uw arts er zeker van moet zijn dat uw hemoglobinewaarde geschikt voor u is voordat de behandeling wordt toegediend.

Als u nierproblemen heeft, kan uw arts aanvullende tests uitvoeren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

### **Zwangerschap**

- Gebruik dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap en gedurende minstens 3 maanden voordat u zwanger wordt. Reblozyl kan schade toebrengen aan uw ongeboren baby.

- Uw arts zorgt dat u een zwangerschapstest krijgt voordat er met de behandeling wordt begonnen.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Borstvoeding**

- Geef geen borstvoeding tijdens gebruik van dit geneesmiddel en gedurende 3 maanden na uw laatste dosis. Het is niet bekend of het in de moedermelk wordt doorgegeven.

### **Anticonceptie**

- U moet een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met Reblozyl en gedurende minstens 3 maanden na uw laatste dosis.

Praat met uw arts over anticonceptiemethoden die voor u geschikt zijn terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Vruchtbaarheid**

Als u een vrouw bent, kan dit geneesmiddel leiden tot vruchtbaarheidsproblemen. Dit kan invloed hebben op uw vermogen om zwanger te worden. Vraag uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

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

U kunt zich vermoeid, duizelig of zwak voelen tijdens het gebruik van Reblozyl. Als dit gebeurt, mag u niet autorijden of gereedschap of machines gebruiken, en moet u meteen contact opnemen met uw arts.

### **Reblozyl bevat natrium.**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Voordat u dit geneesmiddel gebruikt, zal uw arts bij u bloedonderzoek hebben gedaan en beslissen of u Reblozyl nodig heeft.

Reblozyl wordt toegediend via een injectie onder uw huid (subcutaan).

### **Hoeveel van dit middel krijgt u?**

De dosis is gebaseerd op uw gewicht in kilogram. De injecties worden toegediend door een arts, verpleegkundige of andere gezondheidszorgprofessional.

- De aanbevolen startdoserings is 1,0 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- Deze dosis moet om de drie weken toegediend worden.
- Uw arts zal uw vooruitgang controleren en kan, zo nodig, uw dosis aanpassen.

Uw arts controleert geregeld uw bloeddruk terwijl u Reblozyl gebruikt.

### *Myelodysplastisch syndroom*

De maximale enkelvoudige dosering is 1,75 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.

### *$\beta$ -thalassemie*

De maximale enkelvoudige dosering is 1,25 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een injectie van Reblozyl overslaat, of als een afspraak wordt uitgesteld, ontvangt u zo snel mogelijk een Reblozyl-injectie. Vervolgens zal uw dosis voortgezet worden zoals voorgeschreven – met ten minste 3 weken tussen doses.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

### **Ernstige bijwerkingen**

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u de volgende zaken opmerkt:

- moeite met lopen of spreken, duizeligheid, verlies van evenwicht en coördinatie, gevoelloosheid of verlamming in het aangezicht, been of arm (vaak aan één kant van het lichaam), wazig zien. Dit kunnen allemaal tekenen zijn van een beroerte.
- pijnlijke zwelling en beklemd gevoel in armen of benen (bloedstolsels)
- ernstige rugpijn die niet weggaat, gevoelloosheid of zwakte of verlies van vrijwillige bewegingen in de benen, handen of armen, moeite met het ophouden van ontlasting of plas (incontinentie). Dit kunnen klachten zijn van extramedullaire hemopoëse-massa's (EMH-massa's) die op het ruggenmerg drukken.
- zwelling van het gebied rond de ogen, aangezicht, lippen, mond, tong of keel
- allergische reacties
- huiduitslag

### **Andere bijwerkingen zijn onder meer:**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- borstinfectie
- hoesten
- moeite met ademen of kortademigheid
- hoge bloeddruk zonder verschijnselen of met hoofdpijn
- urineweginfectie
- infectie van de bovenste luchtwegen
- griep of griepachtige klachten
- duizeligheid, hoofdpijn
- diarree, misselijkheid
- buikpijn
- rug-, gewrichts- of botpijn
- zich moe of zwak voelen
- moeite om in slaap te vallen of door te slapen
- veranderingen in de uitslagen van bloedonderzoeken (verhoogde leverenzymwaarden, verhoogd bloedcreatinine). Dit kan op lever- of nierproblemen wijzen.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij 1 op de 10 gebruikers):

- flauwvallen, draaiduizeligheid
- gebroken botten als gevolg van een val of ongeluk
- bloedneus
- felle hoofdpijn aan één kant van het hoofd
- roodheid, branderig gevoel, pijn, zwelling en jeukende huid op de injectieplaats (injectieplaatsreacties)
- hoog gehalte urinezuur in het bloed (aangetoond in tests)

- schuimende plas. Dit kan wijzen op te veel eiwit in uw plas (proteïnurie en albuminurie).

### **Het melden van bijwerkingen**

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons: Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na de eerste opening en reconstitutie moet Reblozyl onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, en indien bewaard in de oorspronkelijke verpakking, kan het gereconstitueerde geneesmiddel worden opgeslagen gedurende maximaal 8 uur bij kamertemperatuur ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) of gedurende tot 24 uur bij 2°C–8°C.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

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

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

- De werkzame stof in dit middel is luspatercept. Elke injectieflacon bevat 25 mg of 75 mg luspatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg luspatercept.
- De andere hulpstoffen zijn citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80, sucrose, hydrochloorzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

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

Reblozyl is een wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor injectie. Reblozyl wordt geleverd in glazen injectieflacons met 25 mg of 75 mg luspatercept.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

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

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

**Fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

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

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het lotnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.

Opslag van het geneesmiddel*Ongeopende injectieflacon*

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

*Gereconstitueerde oplossing*

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het gereconstitueerde geneesmiddel werd aangetoond gedurende tot 8 uur bij kamertemperatuur ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) of gedurende tot 24 uur bij 2°C - 8°C als het werd opgeslagen in de oorspronkelijke verpakking.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddelproduct onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C - 8°C.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Dosisberekening

De totale dosis, volgens het gewicht van de patiënt (kg), kan als volgt worden berekend:

Totale dosis (mg) = dosisniveau (mg/kg) x gewicht patiënt (kg), om de drie weken.

Instructies voor reconstitutie

Reblozyl wordt geleverd als een gelyofiliseerd poeder om te reconstitueren met water voor injectie. Om een nauwkeurige dosering te verzekeren moet een spuit met de juiste schaalverdeling worden gebruikt voor de reconstitutie. Zie tabel 1.

**Tabel 1. Reconstitutietabel voor Reblozyl**

Sterkte	Hoeveelheid water voor injectie vereist voor reconstitutie	Concentratie na reconstitutie (nominale waarde)
25 mg injectieflacon	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg injectieflacon	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Verwijder het gekleurde kapje van de injectieflacon en haal een alcoholdoekje over de bovenkant van de flacon.
2. Doe het water voor injectie in de injectieflacon met behulp van een spuit met geschikte schaalverdeling en naald, waarbij u de straal op het gelyofiliseerde poeder richt. Laat staan gedurende één minuut.
3. Voer de naald en injectiespuit die gebruikt werd voor de reconstitutie af. Gebruik deze niet voor subcutane injectie.
4. Draai de injectieflacon zachtjes gedurende 30 seconden rond. Stop het ronddraaien en laat de injectieflacon gedurende 30 seconden in een verticale positie staan.
5. Inspecteer de injectieflacon op onopgelost poeder in de oplossing. Indien onopgelost poeder wordt waargenomen, herhaal stap 4 totdat het poeder volledig is opgelost.
6. Keer de injectieflacon om en draai deze in omgekeerde positie gedurende 30 seconden rond. Breng de injectieflacon terug in verticale positie en laat deze gedurende 30 seconden staan.
7. Herhaal stap 6 zeven keer om te zorgen voor volledige reconstitutie van het materiaal op de wanden van de injectieflacon.
8. Inspecteer visueel de gereconstitueerde oplossing voorafgaand aan toediening. Wanneer ze goed gemengd is, vormt de gereconstitueerde oplossing Reblozyl een kleurloze tot lichtgele, heldere tot enigszins opaalachtige oplossing die vrij is van zichtbare vreemde deeltjes. Niet gebruiken als onopgelost geneesmiddel of vreemde deeltjes worden waargenomen.
9. Als de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zie de bovenstaande rubriek *Opslag van het product*.

#### Wijze van toediening

Als de gereconstitueerde Reblozyl-oplossing in de koelkast wordt bewaard, moet het 15-30 minuten voorafgaand aan de injectie uit de koelkast worden gehaald om ze op kamertemperatuur te laten komen. De patiënt heeft dan minder last tijdens en na de injectie.

Het aanbevolen maximale volume geneesmiddel per injectieplaats is 1,2 ml. Als meer dan 1,2 ml vereist is, moet het totale volume Reblozyl worden verdeeld in afzonderlijke injecties met gelijk volume en worden toegediend in afzonderlijke locaties waarbij dezelfde anatomische locaties, maar aan de tegenoverliggende zijde van het lichaam, moeten worden gebruikt. Reconstitueer het juiste aantal Reblozyl-injectieflacons om de gewenste dosis te bereiken.

Injecteer Reblozyl subcutaan in de bovenarm, buik of dij.

Als meerdere injecties nodig zijn, gebruik dan voor elke subcutane injectie een nieuwe spuit en naald. Voer het ongebruikte deel af. Dien niet meer dan één dosis toe uit een injectieflacon.

#### Vernietiging

Vernietig al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal overeenkomstig de lokale voorschriften.