

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reblozyl 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Reblozyl 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Reblozyl 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 25 mg luspatercept. Hver ml oppløsning inneholder 50 mg luspatercept etter rekonstituering.

Reblozyl 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 75 mg luspatercept. Hver ml oppløsning inneholder 50 mg luspatercept etter rekonstituering.

Luspatercept produseres av rekombinant DNA-teknologi i eggstokkceller hos kinesiske hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Hvitt til gråhvitt lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reblozyl er indisert for behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi på grunn av svært lav, lav og middels risiko myelodysplastiske syndromer (MDS) med ringsideroblaster, som har hatt en utilfredsstillende respons til, eller ikke er kvalifisert for erytropoietinbasert behandling (se pkt. 5.1).

Reblozyl er indisert for behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til beta-talassemi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Reblozyl-behandling skal initieres av en lege med erfaring i behandling av hematologiske sykdommer.

Dosering

Før hver Reblozyl-administrasjon, skal hemoglobin (Hb)-nivået til pasienter vurderes. I tilfelle av en rød blodcelle (RBC)-transfusjon som fant sted før dosering, må Hb-nivået før transfusjonen vurderes for doseringsformål.

Myelodysplastiske syndromer

Anbefalt startdose for Reblozyl er 1,0 mg/kg administrert én gang hver 3. uke.

Hos pasienter som ikke er RBC-transfusjonsfrie etter minst 2 påfølgende doser til 1,0 mg/kg startdose, skal dosen økes til 1,33 mg/kg. Hvis pasienter ikke er RBC-transfusjonsfrie etter minst 2 påfølgende doser på 1,33 mg/kg dosenivå, skal dosen økes til 1,75 mg/kg. Doseøkningen skal ikke skje oftere enn hver 6. uke (2 administreringer) og skal ikke overskride den maksimale dosen på 1,75 mg/kg hver 3. uke. Dosen bør ikke økes like etter en doseforsinkelse. For pasienter med et pre-dose Hb-nivå på > 9 g/dl og som ennå ikke har oppnådd transfusjonsuavhengighet, kan det være nødvendig med en doseøkning etter legens skjønn. Risikoen for at Hb øker over målterskel med samtidig transfusjon kan ikke utelukkes.

Hvis en pasient mister respons (f.eks. transfusjonsuavhengighet), skal dosen økes med ett dosenivå.

β-talassemi

Anbefalt startdose for Reblozyl er 1,0 mg/kg administrert én gang hver 3. uke.

Hos pasienter som ikke oppnår en respons, definert som en reduksjon i RBC-transfusjonsbyrde på minst en tredjedel etter ≥ 2 påfølgende doser (6 uker), på 1,0 mg/kg startdosen, skal dosen økes til 1,25 mg/kg. Dosen bør ikke økes mer enn den maksimale dosen med 1,25 mg/kg hver 3. uke.

Hvis en pasient mister respons (hvis RBC-transfusjonsbyrden øker igjen etter startrespons), skal dosen økes med ett dosenivå.

MDS og β-talassemi

Dosereduksjon og doseforsinkelse

I tilfelle Hb øker > 2 g/dl innen 3 uker med behandling med luspatercept uten transfusjon, skal Reblozyl-dosen reduseres med ett dosenivå.

Hvis Hb er $\geq 11,5$ g/dl uten transfusjon i minst 3 uker, skal dosen forsinkes inntil Hb er $\leq 11,0$ g/dl. Hvis det også er en samtidig rask økning i Hb (> 2 g/dl innen 3 uker uten transfusjon), skal en dosereduksjon til ett trinn ned (minimum 0,8 mg/kg) overveies etter doseforsinkelsen.

Dose skal ikke reduseres til under 0,8 mg/kg.

Dosereduksjoner under behandling med luspatercept er gitt nedenfor.

Tabell 1. Dosereduksjoner for MDS

| Gjeldende dose | Dosereduksjon |
|----------------|---------------|
| 1,75 mg/kg | 1,33 mg/kg |
| 1,33 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0,8 mg/kg |

Tabell 2. Dosereduksjoner for β-talassemi

| Gjeldende dose | Dosereduksjon |
|----------------|---------------|
| 1,25 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0,8 mg/kg |

Dersom pasienter opplever vedvarende behandlingsrelaterte grad 3 eller høyere bivirkninger (se pkt. 4.8), skal behandlingen utsettes til toksisitet er blitt bedre eller er tilbake til basislinjen.

Etter en doseforsinkelse skal pasienter startes på nytt på sin tidligere dose eller en redusert dose i henhold til dosereduksjonsveiledning.

Glemte doser

I tilfelle manglende eller forsinket planlagt administrering av behandling, skal pasienten administreres Reblozyl så snart som mulig og dosering fortsettes som forskrevet med minst 3 uker mellom dosene.

Pasienter som opplever tap av respons

Dersom pasienter opplever tap av respons til Reblozyl, skal årsaksfaktorer (f.eks. en blødningshendelse) vurderes. Hvis vanlige årsaker for tap av hematologisk respons utelukkes, skal doseøkning vurderes som beskrevet ovenfor for den respektive indikasjon som behandles.

Seponering

Reblozyl bør avbrytes hvis pasienten ikke opplever reduksjon i transfusjonsbyrde etter 9 ukers behandling (3 doser) på maksimalt doseringsnivå hvis ingen andre forklaringer for responssvikt blir funnet (f.eks. blødning, kirurgi, andre samtidige sykdommer) eller hvis uakseptabel toksisitet oppstår når som helst.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen startdosejustering er nødvendig for Reblozyl (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen startdosejustering er nødvendig hos pasienter med total bilirubin (BIL) > øvre normalgrense (ULN) og/eller alanin aminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) < 3 x ULN (se pkt. 5.2). Ingen spesifikk doseanbefaling kan gjøres for pasienter med ALAT eller ASAT ≥ 3 x ULN eller leverskade CTCAE grad ≥ 3 på grunn av manglende data (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen startdosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 90 og ≥ 30 ml/min/1,73 m²). Ingen spesifikk doseanbefaling kan gis for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) på grunn av manglende kliniske data (se pkt. 5.2). Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved basislinje bør overvåkes nøye for nyrefunksjon i henhold til standardbehandling.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Reblozyl i den pediatrike populasjonen for indikasjon på myelodysplastiske syndromer, eller hos pasienter yngre enn 6 måneder gamle i β -talassemi. For prekliniske data, se pkt. 5.3.

Sikkerhet og effekt av Reblozyl hos barn i alderen fra 6 måneder til under 18 år har ennå ikke blitt fastslått i β -talassemi. For prekliniske data, se pkt. 5.3.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

Etter rekonstituering skal Reblozyl-oppløsning injiseres subkutan i overarmen, låret eller abdomen. Det eksakte totale doseringsvolumet til den rekonstituerte oppløsningen som trengs for pasienten skal beregnes og langsomt trekkes ut fra enkeltdose-hetteglasset inn i en sprøyte.

Anbefalt maksimalt volum av legemidlet per injeksjonssted er 1,2 ml. Hvis mer enn 1,2 ml kreves, bør det totale volumet deles i separate injeksjoner med lignende volum og administreres over ulike steder.

Hvis det er behov for flere injeksjoner, må en ny sprøyte og nål brukes for hver subkutan injeksjon. Ikke mer enn én dose fra et hetteglass skal administreres.

Hvis Reblozyl-oppløsningen har blitt nedkjølt etter rekonstituering, må den tas ut av kjøleren 15–30 minutter før injisering for å la den nå romtemperatur. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet for administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler, skal navnet og batch-nummeret til det administrerte legemidlet protokollføres.

Tromboemboliske hendelser

I β -talassemi-pasienter ble tromboemboliske hendelser (TEE-er) rapportert hos 3,6 % (8/223) av pasientene som ble behandlet med luspatercept i en kontrollert klinisk studie. Rapporterte TEE-er inkluderte dyp venetrombose (DVT), portal venetrombose, lungeemboli og iskemisk slag (se pkt. 4.8). Alle pasienter med TEE-er hadde splenektomi og hadde minst én annen risikofaktor for utvikling av TEE (f.eks. historie med trombocytose eller samtidig bruk av hormonerstatningsbehandling). Forekomsten av TEE ble ikke korrelert med forhøyede Hb-nivåer. Den potensielle nytten av behandling med luspatercept skal veies opp mot den potensielle risikoen for TEE-er i β -talassemi-pasienter med splenektomi, og andre risikofaktorer for å utvikle TEE. Tromboproylaksis i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer skal vurderes for pasienter med β -talassemi med høyere risiko.

Økt blodtrykk

I kontrollerte kliniske studier hos MDS og β -talassemi hadde pasienter behandlet med luspatercept en gjennomsnittlig økning i systolisk og diastolisk blodtrykk på 5 mmHg fra basislinje (se pkt. 4.8). Blodtrykk bør overvåkes før hver luspatercept-administrasjon. I tilfelle av vedvarende hypertensjon eller forverring av allerede eksisterende hypertensjon, skal pasientene behandles for hypertensjon i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle kliniske interaksjonsstudier har blitt utført. Samtidig bruk av jernkelleringsmidler hadde ingen effekt på luspatercepts farmakokinetikk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen med Reblozyl og i minst 3 måneder etter den siste dosen. Før du starter behandling med Reblozyl, må en graviditetstest bli utført for kvinner i fertil alder.

Graviditet

Behandling med Reblozyl skal ikke startes hvis kvinnen er gravid (se pkt. 4.3). Det foreligger ikke data for bruk av Reblozyl hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Reblozyl er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Hvis en pasient blir gravid, skal Reblozyl avbrytes.

Amming

Det er ukjent om luspatercept eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Luspatercept ble oppdaget i brystmelk hos rotter (se pkt. 5.3). På grunn av de ukjente bivirkningene av luspatercept hos nyfødte/spedbarn og tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre under behandling med Reblozyl og i 3 måneder etter siste dose eller stoppe luspatercept-behandling.

Fertilitet

Effekten av luspatercept på fertiliteten hos mennesker er ukjent. Basert på funnene i dyr, kan luspatercept kompromittere kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Reblozyl kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Evnen til å reagere når du utfører disse oppgavene kan bli svekket pga. risiko for fatigue (tretthet), vertigo, svimmelhet eller synkope (se pkt. 4.8). Derfor skal pasienter rådes til å utvise forsiktighet inntil de forstår eventuelle virkninger på deres evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Myelodysplastiske syndromer

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som mottok Reblozyl (minst 15 % av pasientene) var fatigue (tretthet), diaré, asteni, kvalme, svimmelhet, ryggsmerte og hodepine. De vanligste rapporterte bivirkningene av grad 3 eller høyere (minst 2 % av pasientene) inkluderte synkope/presynkope, fatigue (tretthet), hypertensjon og asteni. De vanligste rapporterte alvorlige bivirkningene (minst 2 % av pasientene) var urinveisinfeksjon, ryggsmerte og synkope.

Asteni, fatigue (tretthet), svimmelhet og hodepine forekom oftere i de første 3 månedene av behandlingen.

Behandlingsavbrudd på grunn av en bivirkning skjedde hos 2,0 % av pasienter behandlet med luspatercept. Bivirkningene som førte til seponering av behandlingen i luspatercept-behandlingsgrenen var fatigue (tretthet) og hodepine.

β-talassemi

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som mottok Reblozyl (minst 15 % av pasientene) var hodepine, skjelettsmerter og artralgi. Den vanligste rapporterte bivirkningen av grad 3 eller høyere til legemidlet var hyperurikemi. De mest alvorlige bivirkningene rapportert inkluderte tromboemboliske hendelser for dyp venetrombose, iskemisk slag portal venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.4).

Skjelettsmerter, asteni, fatigue (tretthet), svimmelhet og hodepine forekom oftere i de første 3 månedene av behandlingen.

Behandlingsavbrudd på grunn av en bivirkning skjedde hos 2,6 % av pasienter behandlet med luspatercept. Bivirkningene som førte til seponering av behandlingen i luspatercept-behandlingsgrenen var artralgi, ryggsmerte, skjelettsmerter og hodepine.

Bivirkningstabell

Den høyeste hyppigheten for hver bivirkning som ble observert og rapportert i to viktige studier av MDS og β-talassemi er vist i tabell 3 nedenfor. Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklasser og foretrukket term. Frekvenser defineres som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) og svært sjeldne (< 1/10 000).

Tabell 3. Bivirkninger (ADR) hos pasienter som behandles med Reblozyl for MDS og β-talassemi

| Organklasser | Foretrukket betegnelse | Frekvens (alle grader) for MDS | Frekvens (alle grader) for β-talassemi |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|--|
| Infeksiøse og parasittære | bronkitt | Svært vanlige | Vanlige |

| Organklasser | Foretrukket betegnelse | Frekvens (alle grader) for MDS | Frekvens (alle grader) for β -talassemi |
|---|---|--------------------------------|---|
| sykdommer | urinveisinfeksjon | Svært vanlige | Vanlige |
| | øvre luftveisinfeksjon | Vanlige | Svært vanlige |
| | influenza | Vanlige | Vanlige |
| Forstyrrelser i immunsystemet | overfølsomhet* | Vanlige | Vanlige |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | hyperurikemi | Vanlige | Vanlige |
| Nevrologiske sykdommer | svimmelhet | Svært vanlige | Svært vanlige |
| | hodepine | Svært vanlige | Svært vanlige |
| | synkope/presynkope | Vanlige | Vanlige |
| Sykdommer i øre og labryrint | vertigo/posisjonsvertigo | Vanlige | Vanlige |
| Karsykdommer | hypertensjon~ | Vanlige | Vanlige |
| | tromboemboliske hendelser [§] | Vanlige | Vanlige |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | dyspné | Svært vanlige | Vanlige |
| Gastrointestinale sykdommer | diaré | Svært vanlige | Svært vanlige |
| | kvalme | Svært vanlige | Vanlige |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | ryggsmerter | Svært vanlige | Svært vanlige |
| | artralgi | Vanlige | Svært vanlige |
| | skjelettsmerte | Vanlige | Svært vanlige |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | fatigue (utmattelse) | Svært vanlige | Svært vanlige |
| | asteni | Svært vanlige | Vanlige |
| | reaksjoner på injeksjonsstedet [#] | Vanlige | Vanlige |

* Overfølsomhet inkluderer øyelokkødem, legemiddel-hypersensitivitet, hevelse i ansikt, periorbital ødem, ansiktsødem, angioødem, leppehevelse, legemiddelreaksjoner i huden.

~ Hypertensjonsreaksjon inkluderer essensiell hypertensjon, hypertensjon og hypertensiv krise.

Reaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer erytem på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og utslett på injeksjonsstedet.

§ Tromboemboliske hendelser inkluderer dyp venetrombose, portal venetrombose, iskemisk slag og lungeemboli.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Skjelettsmerte

Skjelettsmerte ble rapportert hos 19,7 % av β -talassemi-pasienter behandlet med luspatercept (placebo 8,3 %) og i 2,6 % av MDS-pasienter behandlet med luspatercept (placebo 3,9 %). I β -talassemi-pasienter behandlet med luspatercept var skjelettsmerte vanligst de første tre månedene (16,6 %) sammenlignet med måned 4–6 (3,7 %). De fleste hendelser (41/44 hendelser) var grad 1–2, med 3 hendelser grad 3. En av de 44 hendelsene var alvorlig, og 1 hendelse førte til seponering av behandlingen.

Artralgi

Artralgi ble rapportert hos 19,3 % av β -talassemi-pasienter behandlet med luspatercept (placebo 11,9 %) og i 5,2 % av MDS-pasienter behandlet med luspatercept (placebo 11,8 %). I β -talassemi-pasienter behandlet med luspatercept førte artralgi til seponering av behandlingen hos 2 pasienter (0,9 %).

Hypertensjon

Pasienter som behandles med luspatercept hadde en gjennomsnittlig økning i systolisk og diastolisk blodtrykk på 5 mmHg fra basislinje som ikke ble observert hos pasienter som fikk placebo.

Hypertensjon ble rapportert hos 8,5 % av MDS-pasienter behandlet med luspatercept (placebo 9,2 %) og hos 8,1 % av β -talassemi-pasienter behandlet med luspatercept (placebo 2,8 %). Se pkt. 4.4.

I MDS-pasienter ble grad 3-hendelser rapportert hos 5 pasienter (3,3 %) som ble behandlet med luspatercept og hos 3 pasienter (3,9 %) som fikk placebo. Ingen pasient ble avbrutt på grunn av hypertensjon.

I β -talassemi-pasienter ble grad 3-hendelser rapportert hos 4 pasienter (1,8 %) som ble behandlet med luspatercept (0,0 % placebo). Ingen pasient ble avbrutt på grunn av hypertensjon. Se pkt. 4.4.

Overfølsomhet

Overfølsomhetslignende reaksjoner (blant annet øyelokkødem, legemiddel-hypersensitivitet, hevelse i ansikt, periorbital ødem, ansiktsødem, angioødem, leppehevelse, legemiddelreaksjoner i huden) ble rapportert hos 4,6 % av MDS (2,6 % placebo) og 4,5 % av β -talassemi-pasienter behandlet med luspatercept (1,8 % placebo). I kliniske studier var alle hendelser grad 1/2. Hos β -talassemi-pasienter behandlet med luspatercept, førte overfølsomhet til seponering av behandlingen hos 1 pasient (0,4 %).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og utslett på injeksjonsstedet) ble rapportert hos 3,9 % av MDS (placebo 0,0 %) og i 2,2 % av β -talassemi-pasienter som fikk luspatercept (placebo 1,8 %). I kliniske studier var alle hendelser grad 1 og ingen førte til seponering.

Tromboemboliske hendelser

Tromboemboliske hendelser (inkludert dyp venetrombose, portal venetrombose, iskemisk slag og lungeemboli) oppstod i 3,6 % av β -talassemi-pasienter som fikk luspatercept (placebo 0,9 %). Alle hendelsene ble rapportert hos pasienter som hadde gjennomgått splenektomi og hadde minst én annen risikofaktor. Ingen forskjell i TEE-er ble observert mellom luspatercept- og placebo-armen hos MDS-pasienter. Se pkt. 4.4.

Immunogenisitet

I kliniske studier av MDS viste en analyse av 260 MDS-pasienter som ble behandlet med luspatercept og som ble evaluert for tilstedeværelse av anti-luspaterceptantistoffer at 23 (8,8 %) MDS-pasienter testet positivt for behandlingsrelaterte anti-luspaterceptantistoffer, inkludert 9 (3,5 %) MDS-pasienter som hadde nøytraliserende antistoffer mot luspatercept.

I kliniske studier av β -talassemi viste en analyse av 284 β -talassemi-pasienter som ble behandlet med luspatercept og som ble evaluert for tilstedeværelse av anti-luspaterceptantistoffer at 4 (1,4 %) β -talassemi-pasienter testet positivt for behandlingsrelaterte anti-luspaterceptantistoffer, inkludert 2 (0,7 %) β -talassemi-pasienter som hadde nøytraliserende antistoffer mot luspatercept.

Luspatercept-serumkonsentrasjon har hatt en tendens til å reduseres i nærheten av nøytraliserende antistoffer. Det var ingen alvorlige systemiske overfølsomhetsreaksjoner rapportert for pasienter med anti-luspaterceptantistoffer. Det var ingen forbindelse mellom overfølsomhetslignende reaksjoner eller reaksjoner på injeksjonsstedet og tilstedeværelse av anti-luspaterceptantistoffer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med luspatercept kan forårsake en økning av Hb-verdier over ønsket nivå. I tilfelle overdosering skal behandling med luspatercept utsettes til Hb er ≤ 11 g/dl.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot anemi, andre midler mot anemi, ATC-kode: B03XA06.

Virkningsmekanisme

Luspatercept, et erytroid modningsmiddel, er et rekombinant fusjonsprotein som binder valgt transformerende vekstfaktor- β (TGF- β) superfamilie-ligander. Ved å binde seg til spesifikke endogene ligander (f.eks. GDF-11, aktivin B) hemmer luspatercept Smad2/3 som signaliserer og resulterer i erytroid modning gjennom differensiering av sen-stadium erytroidforløpere (normoblaste) i benmargen. Smad2/3-signalering er unormalt høy i sykdomsmodeller karakterisert ved ineffektivt erythropoiese, dvs. MDS og β -talassemi, og i benmargen hos MDS-pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Myelodysplastiske syndromer

Effekten og sikkerheten til luspatercept ble evaluert i en fase 3, multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) hos voksne pasienter med anemi som krever RBC-transfusjoner (≥ 2 enheter / 8 uker) på grunn av International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) svært lav, lav eller middels risiko MDS som har ringsideroblaste ($\geq 15\%$). Pasientene må enten tidligere ha fått behandling med et erythropoiese-stimulerende middel (ESA) med utilstrekkelig respons, til ikke å være kvalifisert for ESA (fastslått at det er usannsynlig at de vil respondere på ESA-behandling med serum erythropoietin (EPO) > 200 enheter/l) eller være intolerant til ESA-behandling. Pasienter med deleksjon 5q (del5q) MDS ble ekskludert fra studien.

Pasienter i begge grupper ble behandlet i 24 uker, deretter fortsatte behandling hvis de hadde demonstrert kliniske fordeler og det ikke har vært noen sykdomsprogresjon. Studien ble avblindet for analyser når alle pasienter hadde fått minst 48 uker med behandling eller avbrutt behandling.

Totalt 229 pasienter ble randomisert for å motta luspatercept 1,0 mg/kg (n = 153) eller placebo (n = 76) subkutant hver 3. uke. Totalt 128 (83,7 %) og 68 (89,5 %) pasienter som fikk henholdsvis luspatercept og placebo fullførte 24 uker med behandling. Totalt 78 (51 %) og 12 (15,8 %) pasienter som fikk henholdsvis luspatercept og placebo fullførte 48 uker med behandling. Dosetitrering opptil 1,75 mg/kg ble tillatt. Dose kunne bli forsinket eller redusert avhengig av Hb-nivå. Alle pasienter var kvalifiserte til å motta beste støttebehandling (BSC), som omfattet RBC-transfusjoner, jernkelleringsmidler, bruk av antibiotika, antiviral- eller antimykotisk behandling og ernæringsstøtte, etter behov. De viktigste sykdomskarakteristikkene ved basislinje hos pasienter med MDS i ACE-536-MDS-001 er vist i tabell 4.

Tabell 4. Basislinjekarakteristikker hos MDS-pasienter med $< 5\%$ margblaster i ACE-536-MDS-001

| | Luspatercept (n = 153) | Placebo (n = 76) |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Demografi | | |
| Alder^a (år) | | |
| Median (min, maks) | 71 (40, 95) | 72 (26, 91) |
| Alderskategorier, n (%) | | |
| < 64 år | 29 (19,0) | 16 (21,1) |
| 65–74 år | 72 (47,1) | 29 (38,2) |
| ≥ 75 | 52 (34,0) | 31 (40,8) |
| Kjønn, n (%) | | |
| Mann | 94 (61,4) | 50 (65,8) |
| Kvinne | 59 (38,6) | 26 (34,2) |
| Rase, n (%) | | |
| Svart | 1 (0,7) | 0 (0,0) |

| | Luspatercept (n = 153) | Placebo (n = 76) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| Hvit | 107 (69,9) | 51 (67,1) |
| Ikke samlet inn eller rapportert | 44 (28,8) | 24 (31,6) |
| Annet | 1 (0,7) | 1 (1,3) |
| Sykdomskarakteristikk | | |
| Serum EPO (enheter/l)-kategorier^b, n (%) | | |
| < 200 | 88 (57,5) | 50 (65,8) |
| 200 til 500 | 43 (28,1) | 15 (19,7) |
| > 500 | 21 (13,7) | 11 (14,5) |
| Manglende | 1 (0,7) | 0 |
| Serum ferritin (µg/l) | 1089,2 | 1122,1 |
| Median (min,maks) | (64, 5968) | (165, 5849) |
| IPSS-R klassifisering risikokategori, n (%) | | |
| Svært lav | 18 (11,8) | 6 (7,9) |
| Lav | 109 (71,2) | 57 (75,0) |
| Mellomliggende | 25 (16,3) | 13 (17,1) |
| Annet | 1 (0,7) | 0 |
| Basislinje RBC-transfusjonsbyrde / 8 ukers^c, n (%) | | |
| ≥ 6 enheter | 66 (43,1) | 33 (43,4) |
| ≥ 6 og < 8 enheter | 35 (22,9) | 15 (20,2) |
| ≥ 8 og < 12 enheter | 24 (15,7) | 17 (22,4) |
| ≥ 12 enheter | 7 (4,6) | 1 (1,3) |
| < 6 enheter | 87 (56,9) | 43 (56,6) |
| ≥ 4 og < 6 enheter | 41 (26,8) | 23 (30,3) |
| < 4 enheter | 46 (30,1) | 20 (26,3) |
| Hemoglobin^d (g/dl) | | |
| Median (min, maks) | 7,6 (6, 10) | 7,6 (5, 9) |
| SF3B1, n (%) | | |
| Mutert | 149 (92,2) | 65 (85,5) |
| Ikke-mutert | 12 (7,8) | 10 (13,2) |
| Manglende | 0 | 1 (1,3) |

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

^a Tid siden opprinnelige MDS-diagnose ble definert som antall år fra datoen for den opprinnelige diagnosen til datoen for informert samtykke.

^b EPO-basislinje ble definert som høyeste EPO-verdi innen 35 dager etter den første dosen med studielegemiddel.

^c Samlet inn over 16 uker før randomisering.

^d Basislinje hemoglobin ble definert som den siste verdien som ble målt på eller før datoen for den første dosen med utprøvningspreparat (IP). Etter anvendelse av 14/3-dagersregelen ble basislinje Hb definert som den laveste Hb-verdien som var innen 35 dager på eller før den første dosen med IP.

Effektresultatene er oppsummert nedenfor.

Tabell 5. Effektresultater hos pasienter med MDS i ACE-536-MDS-001

| Endepunkt | Luspatercept (n = 153) | Placebo (n = 76) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| Primært endepunkt | | |
| • RBC-TI ≥ 8 uker (uke 1–24) | | |
| Antall respondere (responsrate %) | 58 (37,9) | 10 (13,2) |
| • Vanlig risikoforskjell på responsrate (95 % KI) | 24,56 (14,48, 34,64) | |
| Oddsforhold (95 % KI) ^a | 5,065 (2,278, 11,259) | |
| p-verdi ^a | < 0,0001 | |

| Endepunkt | Luspatercept (n = 153) | Placebo (n = 76) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Sekundære endepunkter | | |
| • RBC-TI ≥ 12 uker (uke 1–24) Antall respondere (responsrate %) | 43 (28,1) | 6 (7,9) |
| • Vanlig risikoforskjell på responsrate (95 % KI) | 20,00 (10,92, 29,08) | |
| Oddsforhold (95 % KI) ^a | 5,071 (2,002, 12,844) | |
| p-verdi ^a | 0,0002 | |
| • RBC-TI ≥ 12 uker (uke 1–48) Antall respondere (responsrate %) ^b | 51 (33,3) | 9 (11,8) |
| • Vanlig risikoforskjell på responsrate (95 % KI) | 21,37 (11,23, 31,51) | |
| Oddsforhold (95 % KI) ^a | 4,045 (1,827, 8,956) | |
| p-verdi ^a | 0,0003 | |
| Hypighet av transfusjonsforekomst^c | | |
| • Uke 1–24 Intervalltransfusjonsrate (95 % KI) | 6,26 (5,56, 7,05) | 9,20 (7,98, 10,60) |
| Relativ risiko versus placebo | 0,68 (0,58, 0,80) | |
| • Uke 25–48 Intervalltransfusjonsrate (95 % KI) | 6,27 (5,47, 7,19) | 8,72 (7,40, 10,28) |
| Relativ risiko versus placebo | 0,72 (0,60, 0,86) | |
| RBC Transfusjonsenheter^c | | |
| • Uke 1–24 Basislinje transfusjonsbyrde < 6 enheter / 8 uker LS-gjennomsnitt (SE) 95 % KI for LS-gjennomsnitt | 7,2 (0,58) 6,0, 8,3 | 12,8 (0,82) 11,1, 14,4 |
| LS-gjennomsnittsforskjell (SE) (luspatercept versus placebo) 95 % KI for LS-gjennomsnittsforskjell | -5,6 (1,01) -7,6, -3,6 | |
| Basislinje transfusjonsbyrde ≥ 6 enheter / 8 uker LS-gjennomsnittsforskjell (SE) 95% KI for LS-gjennomsnittsforskjell | 18,9 (0,93) 17,1, 20,8 | 23,7 (1,32) 21,1, 26,4 |
| LS-gjennomsnittsforskjell (SE) (luspatercept versus placebo) 95 % KI for LS-gjennomsnittsforskjell | -4,8 (1,62) -8,0, -1,6 | |
| • Uke 25–48 Basislinje transfusjonsbyrde < 6 enheter / 8 uker LS-gjennomsnitt (SE) 95% KI for LS-gjennomsnitt | 7,5 (0,57) 6,3, 8,6 | 11,8 (0,82) 10,1, 13,4 |
| LS-gjennomsnittsforskjell (SE) (luspatercept versus placebo) 95% KI for LS-gjennomsnittsforskjell | -4,3 (1,00) -6,3, -2,3 | |
| Basislinje transfusjonsbyrde ≥ 6 enheter/8 uker LS-gjennomsnitt (SE) 95 % KI for LS-gjennomsnitt | 19,6 (1,13) 17,4, 21,9 | 22,9 (1,60) 19,7, 26,0 |
| LS-gjennomsnittsforskjell (SE) (luspatercept versus placebo) 95 % KI for LS-gjennomsnittsforskjell | -3,3 (1,96) -7,1, 0,6 | |

RBC-TI: RBC transfusjonsuavhengig; KI: konfidensintervall

^a Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert for gjennomsnittlig basislinje-transfusjonsbelastning (≥ 6 enheter versus <6 enheter per 8 uker), og basislinje IPSS R-score (veldig lav eller lav kontra mellomprodukt).

^b Etter sykdomsvurderingsbesøket i uke 25 avbrøt pasienter som ikke lenger hadde nytte av behandlingen; få pasienter på placebo bidro med data for evaluering på det senere tidspunktet sammenlignet med luspatercept (henholdsvis n = 12 vs. n = 78).

^c Post-hoc analyse ved bruk av basislinjeimputering.

En behandlingseffekt i favør av luspatercept fremfor placebo ble observert i de fleste undergrupper som ble analysert ved bruk av transfusjonsuavhengighet ≥ 12 uker (i løpet av uke 1 til uke 24),

inkludert pasienter med høyt basalt endogent EPO-nivå (200-500 enheter/ l) (23,3 % versus 0 %, utforskende analyse).

Bare begrensede data er tilgjengelig for gruppen med transfusjonsbelastning på ≥ 8 enheter / 8 uker. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått hos pasienter med en transfusjonsbelastning på > 12 enheter / 8 uker.

Utforskende funn

Tabell 6. Effekter hos pasienter med MDS i ACE-536-MDS-001

| Endepunkt | Luspatercept (n = 153) | Placebo (n = 76) |
|--|---------------------------|---------------------|
| mHI-E^a | | |
| • Uke 1–24 | | |
| Antall respondere (responsrate %) | 81 (52,9) | 9 (11,8) |
| (95 % KI) | (44,72, 61,05) | (5,56, 21,29) |
| RBC-transfusjonsreduksjon av 4 enheter / 8 uker, n (%) | 52/107 (48,6) | 8/56 (14,3) |
| Gjennomsnittlig hemoglobinøkning på $\geq 1,5$ g/dl i 8 uker, n (%) | 29/46 (63,0) | 1/20 (5,0) |
| • Uke 1–48 | | |
| Antall respondere (responsrate %) | 90 (58,8) | 13 (17,1) |
| (95 % KI) | (50,59, 66,71) | (9,43, 27,47) |
| RBC-transfusjonsreduksjon av 4 enheter / 8 uker, n (%) | 58/107 (54,2) | 12/56 (21,4) |
| Gjennomsnittlig hemoglobinøkning på $\geq 1,5$ g/dl i 8 uker, n (%) | 32/46 (69,6) | 1/20 (5,0) |
| Gjennomsnittlig endring fra basislinje i gjennomsnittlig serumferritin med beregning etter basislinje (ITT-populasjon) | | |
| Gjennomsnittlig endring fra basislinje i gjennomsnittlig serumferritin i gjennomsnitt over uke 9 til 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b LS-gjennomsnitt (SE) | 9,9 (47,09) | 190,0 (60,30) |
| 95 % KI for LS-gjennomsnitt | -82,9, 102,7 | 71,2, 308,8 |
| Behandlingssammenligning (Luspatercept vs Placebo)^c | | |
| LS-gjennomsnittsforskjell (SE) | -180,1 (65,81) | |
| 95 % KI for LS-gjennomsnittsforskjell | -309,8, -50,4 | |

^a mHI-E = endret hematologisk forbedring – erytroid. Andelen av pasienter som oppfylte HI-E-kriteriene i henhold til Internasjonal Working Group (IWG) 2006 kriterier var opprettholdt over en fortløpende 56 dagers periode i løpet av den angitte behandlingsperioden. For pasienter med basislinje RBC-transfusjonsbyrde på ≥ 4 enheter / 8 uker, ble mHI-E definert som en reduksjon av RBC-transfusjon på minst 4 enheter / 8 uker. For pasienter med basislinje RBC-transfusjonsbyrde på < 4 enheter / 8 uker, ble mHI-E definert som en gjennomsnittlig økning i Hb på $\geq 1,5$ g/dl i 8 uker i fravær av RBC-transfusjoner.

^b Hvis en forsøksperson ikke hadde et serumferritinnivå innen det angitte intervall etter basislinje, er serumferritin beregnet fra grunnverdien.

^c Analyse av samvariasjon ble brukt for å sammenligne behandlingsforskjellen mellom grupper (inkludert nominell p-verdi), med endring i serumferritin som den avhengige variabelen, behandlingsgruppe (2 nivåer) som en faktor, og basislinje serumferritinnivå som kovariater, lagdelt etter gjennomsnittlig RBC-transfusjonsbelastning. Krav (≥ 6 enheter versus < 6 enheter av RBC per 8 uker), og basislinje IPSS-R (veldig lav eller lav kontra mellomprodukt).

Middels varighet for den lengste RBC-transfusjon uavhengig (RBC-TI)-perioden blant respondenter i luspatercept-behandlingsarmen var 30,6 uker.

62,1 % (36/58) av luspatercept-respondere som oppnådde RBC-TI ≥ 8 uker fra uke 1–24 hadde 2 eller flere episoder med RBC-TI på analysetidspunktet.

β-talassemi

Effekten og sikkerheten til luspatercept ble evaluert i en fase 3, multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) hos voksne pasienter med β-talassemi-forbundet anemi som trenger RBC-transfusjoner (6–20 RBC enheter / 24 uker) uten transfusjonsfri periode > 35 dager i løpet av den perioden.

Pasienter i både luspatercept- og placebo-armen ble behandlet i minst 48 og opptil 96 uker. Etter avblinding var placebo-pasienter i stand til å gå over til luspatercept.

Totalt 336 voksne pasienter ble randomisert til å motta luspatercept 1,0 mg/kg (n = 224) eller placebo (n = 112) subkutant hver 3. uke. Dosetitrering til 1,25 mg/kg ble tillatt. Dose kunne bli forsinket eller redusert avhengig av Hb-nivå. Alle pasienter var kvalifiserte til å motta BSC, som inkluderte RBC-transfusjoner, jernkelleringsmidler, bruk av antibiotika, antiviral- eller antimykotisk behandling, og ernæringsstøtte, etter behov. Studien ekskluderte pasienter med hemoglobin S/β-talassemi eller alfa (α)-talassemi eller som har hatt en skade på et vitalt organ (leversykdom, hjertesykdom, lungesykdom, nyresvikt). Pasienter med nylig DVT eller slag eller nylig bruk av ESA, immunsuppressiv eller hydroksyurea-behandling ble også ekskludert. De viktigste sykdomskarakteristikkene ved basislinje hos pasienter med β-talassemi i ACE-536-B-THAL-001 vises i tabell 7.

Tabell 7. Basislinjekarakteristikk hos pasienter med β-talassemi i ACE-536-B-THAL-001

| | Luspatercept (n = 224) | Placebo (n = 112) |
|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Demografi | | |
| Alder (år) | | |
| Median (min, maks) | 30,0 (18, 66) | 30,0 (18, 59) |
| Alderskategorier, n (%) | | |
| ≤ 32 | 129 (57,6) | 63 (56,3) |
| > 32 til ≤ 50 | 78 (34,8) | 44 (39,3) |
| > 50 | 17 (7,6) | 5 (4,5) |
| Kjønn, n (%) | | |
| Mann | 92 (41,1) | 49 (43,8) |
| Kvinne | 132 (58,9) | 63 (56,3) |
| Rase, n (%) | | |
| Asiatisk | 81 (36,2) | 36 (32,1) |
| Svart | 1 (0,4) | 0 |
| Hvit | 122 (54,5) | 60 (53,6) |
| Ikke samlet inn eller rapportert | 5 (2,2) | 5 (4,5) |
| Annet | 15 (6,7) | 11 (9,8) |
| Sykdomskarakteristikk | | |
| Hb-terskel før transfusjon^a, 12 ukers innkjøring (g/dl) | | |
| Median (min, maks.) | 9,30 (4,6, 11,4) | 9,16 (6,2, 11,5) |
| Basislinje transfusjonsbyrde 12 uker | | |
| Median (min, maks) (enheter / 12 uker) (uke -12 til dag 1) | 6,12 (3,0, 14,0) | 6,27 (3,0, 12,0) |
| β-talassemi-genmutasjonsgruppering, n (%) | | |
| β0/β0 | 68 (30,4) | 35 (31,3) |
| Ikke-β0/β0 | 155 (69,2) | 77 (68,8) |
| Manglende ^b | 1 (0,4) | 0 |

^a 12-ukerstærskelen for transfusjon ble definert som gjennomsnittet av alle dokumenterte Hb-verdier før transfusjon for et individ i løpet av de 12 ukene før syklus 1, dag 1.

^b «Manglende»-kategorien omfatter pasienter i befolkningen som ikke hadde noen resultater for parameteren som er oppført.

Studien ble avblinded for analyser når alle pasienter hadde fått minst 48 uker med behandling eller avbrutt behandling.

Effektresultatene er oppsummert nedenfor.

Tabell 8. Effektresultater hos pasienter med β -talassemi i ACE-536-B-THAL-001

| Endepunkt | Luspatercept (n = 224) | Placebo (n = 112) |
|--|---------------------------|----------------------|
| ≥ 33 % reduksjon fra basislinje når RBC-transfusjons-byrden med en reduksjon på minst 2 enheter i 12 påfølgende uker sammenlignet med 12-ukers intervall før behandling | | |
| Primært endepunkt – Uke 13–24 | 48 (21,4) | 5 (4,5) |
| Differanse i proporsjoner (95 % KI) ^a | 17,0 (10,4, 23,6) | |
| p-verdi ^b | < 0,0001 | |
| Uke 37–48 | 44 (19,6) | 4 (3,6) |
| Differanse i proporsjoner (95 % KI) ^a | 16,1 (9,8, 22,3) | |
| p-verdi ^b | < 0,0001 | |
| ≥ 50 % reduksjon fra basislinje når RBC-transfusjons-byrden med en reduksjon på minst 2 enheter i 12 påfølgende uker sammenlignet med 12-ukers intervall før behandling | | |
| Uke 13–24 | 17 (7,6) | 2 (1,8) |
| Differanse i proporsjoner (95 % KI) ^a | 5,8 (1,6, 10,1) | |
| p-verdi ^b | 0,0303 | |
| Uke 37–48 | 23 (10,3) | 1 (0,9) |
| Differanse i proporsjoner (95 % KI) ^a | 9,4 (5,0, 13,7) | |
| p-verdi ^b | 0,0017 | |

KI: konfidensintervall.

^a Differanse i proporsjoner (luspatercept + BSC – placebo + BSC) og 95 % KI anslås ut ifra den ubetingede eksakte testen.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel-testen stratifisert av den geografiske regionen.

Utforskende funn

Table 9. Exploratory efficacy results in patients with β -thalassaemia in ACE-536-B-THAL-001

| Endepunkt | Luspatercept (N=224) | Placebo (N=112) |
|--|-------------------------|--------------------|
| ≥ 33 % reduksjon fra basislinje i RBC-transfusjonsbyrde med en reduksjon på minst 2 enheter i 12 påfølgende uker sammenlignet med 12-ukers intervall før behandling | | |
| Alle påfølgende 12 uker * | 158 (70,5) | 33 (29,5) |
| Forskjell i proporsjoner (95 % KI) ^a | 41,1 (30,7, 51,4) | |
| Alle påfølgende 24 uker* | 92 (41,1) | 3 (2,7) |
| Forskjell i proporsjoner (95 % KI) ^a | 38,4 (31,3, 45,5) | |
| ≥ 50 % reduksjon fra basislinje i RBC-transfusjonsbyrde med en reduksjon på minst 2 enheter i 12 påfølgende uker sammenlignet med 12-ukers intervall før behandling | | |
| Alle påfølgende 12 uker* | 90 (40,2) | 7 (6,3) |
| Forskjell i proporsjoner (95% KI) ^a | 33,9 (26,1, 41,8) | |
| Alle påfølgende 24 uker* | 37 (16,5) | 1 (0,9) |
| Forskjell i proporsjoner (95% KI) ^a | 15,6 (10,5, 20,8) | |

| Endepunkt | Luspatercept (N=224) | Placebo (N=112) |
|--|--------------------------|--------------------|
| Minste kvadrat (LS) gjennomsnitt forskjell fra basislinje i transfusjonsbyrde (RBC enheter/48 uker) | | |
| Uke 1 til uke 48 | | |
| LS-gjennomsnitt | -4,67 | +1,16 |
| LS- gjennomsnitt av forskjell (luspatercept-placebo) (95% KI) ^b | -5,83 (-7,01, -4,6) | |
| Uke 49 til uke 96 | | |
| LS-gjennomsnitt | -5,66 | +2,19 |
| LS-gjennomsnitt av forskjell (luspatercept-placebo) (95 % KI) ^b | -7,84 (-14,44, -1,25) | |

KI: konfidensintervall.

^a Forskjell i proporsjoner (luspatercept + BSC – placebo + BSC) og 95 % KI-er estimert ut fra den ubetingede eksakte testen.

^b Estimerer er basert på ANCOVA-modellen med geografiske regioner og basislinje transfusjonsbyrde som kovariater

En reduksjon i gjennomsnittlig serum ferritinnivåer ble observert fra basislinje i luspatercept-armen sammenlignet med en økning i placebo-armen ved uke 48 (-233,51 µg/l *versus* +114,28 µg/l) som resulterte i en gjennomsnittlig minste kvadraters behandlingsforskjell på -347,8 µg/l (95 % KI: -516,95, -178,65).

80,4 % (127/158) av luspatercept-respondentene som oppnådde minst 33 % reduksjon i transfusjonsbelastning i løpet av et sammenhengende 12-ukers intervall oppnådde 2 eller flere episoder med respons på analysetidspunktet.

Pediatrik populasjon

Myelodysplastiske syndromer

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Reblozyl i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelodysplastiske syndromer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

β-talassemi

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultatene fra studier med Reblozyl i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen eldre enn 6 måneder gamle i β-talassemi (se pkt. 4.2. for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I friske frivillige og pasienter, absorberes luspatercept sakte etter subkutan administrasjon, med C_{maks} ofte observert i serum omtrent 7 dager post-dose på tvers av alle dosenivåer. Farmakokinetiske (PK)-analyser antyder at absorpsjonen av luspatercept inn i blodomløpet er lineært over området av studerte doser, og absorpsjon er ikke betydelig påvirket av det subkutane injiseringsstedet (overarm, lår eller abdomen). Interindividuell variasjon i AUC var omtrent 38 % hos MDS-pasienter og 36 % hos β-talassemi-pasienter.

Distribusjon

Ved de anbefalte dosene var gjennomsnittlig distribusjonsvolum 9,68 l hos MDS-pasienter og 7,08 l hos β-talassemi-pasienter. Det lille distribusjonsvolumet indikerer at luspatercept er begrenset hovedsakelig i ekstracellulære væsker, i samsvar med den store molekylærmassen.

Biotransformasjon

Luspatercept forventes å kataboliseres til aminosyrer gjennom generell proteinnedbrytningsprosess.

Eliminasjon

Luspatercept forventes ikke å utskilles i urin på grunn av den store molekylære massen som er over den maksimale tillatte glomerulære filtreringsstørrelse. Gjennomsnittlig tilsynelatende total clearance var 0,516 l/dag hos MDS-pasienter og 0,437 l/dag hos β -talassemi ved anbefalte doser. Gjennomsnittlig halveringstid i serum var omtrent 13 dager for MDS-pasienter og 11 dager hos β -talassemi-pasienter.

Linearitet/ikke-linearitet

Økningen i luspatercept C_{maks} og AUC i serum er omtrent omvendt proporsjonal med økninger i dose fra 0,125 til 1,75 mg/kg. Luspaterceptclearance var uavhengig av dose eller tid.

Når administrert hver tredje uke, oppnår luspatercept-serumkonsentrasjon steady state etter 3 doser, med en akkumuleringsratio på omtrent 1,5.

Hemoglobin-respons

Hos pasienter som fikk < 4 enheter av RBC-blodoverføring i løpet av 8 uker før studien, økte Hb innen 7 dager etter behandlingsstart. Økningen korrelerte med tiden for å nå luspatercept C_{maks} . Den største gjennomsnittlige Hb-økningen ble observert etter den første dosen, med ytterligere mindre økninger observert etter påfølgende doser. Hb-nivåer gikk tilbake til basislinje-verdi ca. 6 til 8 uker fra siste dose (0,6 til 1,75 mg/kg). Økende luspatercept-serumeksponering (AUC) var forbundet med en større Hb-økning hos pasienter med MDS eller β -talassemi.

Spesielle populasjoner

Eldre

En farmakokinetisk populasjonsanalyse for luspatercept inkluderte pasienter i alderen fra 18 til 95 år, med en gjennomsnittlig alder på 72 år for MDS-pasienter og 32 år for β -talassemi-pasienter. Ingen klinisk signifikant forskjell i AUC eller clearance ble funnet hos forskjellige aldersgrupper (< 65, 65–74 og \geq 75 år for MDS-pasienter; 18–23, 24–31, 32–41 og 42–66 år for β -talassemi-pasienter).

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse for luspatercept inkluderte pasienter med normal leverfunksjon (BIL, ALAT og ASAT \leq ULN; n = 207), mild nedsatt leverfunksjon (BIL > 1–1,5 x ULN og ALAT eller ASAT > ULN; n = 160), moderat nedsatt leverfunksjon (BIL > 1,5–3 x ULN, hvilken som helst ALAT eller ASAT; n = 138) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (BIL > 3 x ULN, hvilken som helst ALAT eller ASAT; n = 40) som definert av National Cancer Institutes kriterier for nedsatt leverfunksjon. Effekter av leverfunksjonskategorier, forhøyede leverenzymmer (ALAT eller ASAT, opptil 3 x ULN) og forhøyet total BIL (4–246 μ mol/l) på luspaterceptclearance ble ikke observert. Ingen betydelig klinisk forskjell i gjennomsnittlig stabil tilstand C_{maks} og AUC ble funnet på tvers av leverfunksjonsgrupper. Farmakokinetisk data er utilstrekkelig for pasienter med leverenzymmer (ALAT eller ASAT) \geq 3 x ULN.

Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse for luspatercept inkluderte pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n = 315), lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60 til 89 ml/min/1,73 m²; n = 171) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til 59 ml/min/1,73 m²; n = 59). Ingen betydelig klinisk forskjell i gjennomsnittlig steady state av C_{maks} og AUC ble funnet på tvers av nyrefunksjonsgrupper. Farmakokinetisk data er ikke tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) eller ende-stadie nyresykdom.

Andre tilknyttede faktorer

Følgende populasjonskarakteristikker har ingen betydelig klinisk effekt på luspatercept AUC eller clearance: kjønn og rase (asiatisk *versus* hvit).

Følgende sykdomskarakteristikker ved basislinje hadde ingen betydelig klinisk effekt på luspaterceptclearance: serum erythropoietin-nivå, RBC-transfusjonsbyrde, MDS-ringsideroblaster, β -talassemi genotype (β 0/ β 0 *versus* ikke- β 0/ β 0) og splenektomi.

Distribusjonsvolumet og clearance av luspatercept økte med økning av kroppsvekt, som støtter kroppsvektbasert doseringsregime.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved enkel dose og flerdose

Administrasjon av gjentatte doser med luspatercept hos rotter omfattet følgende toksisiteter: membranproliferativ glomerulonefritt; tetthet, nekrose og/eller mineralisering av binyrer; hepatocellulær vakuolisering og nekrose; mineralisering av glandulær mage; og redusert hjerte- og lungevekt uten tilknyttede histologifunn. En klinisk observasjon av hovne bakbein/føtter ble observert i flere studier hos rotter og kaniner (inkludert juvenil- og reproduksjonstoksisitet-studier). I en juvenil rotte korrelerte dette histopatologisk med ny bendannelse, fibrose og betennelse. Membranproliferativ glomerulonefritt ble også observert hos aper. Ytterligere toksisitet hos aper inkluderte: vaskulære degenerering og inflammatoriske infiltrater i plexus choroideus.

I en 6-måneders toksisitetsstudie, som var den lengste varighets-studien med aper, var det ikke-observerte-bivirkningseffekt-nivået (NOAEL) 0,3 mg/kg (0,3 ganger klinisk eksponering på 1,75 mg/kg hver 3. uke). En NOAEL ble ikke identifisert i rotter og laveste-observerte-bivirkningseffekt-nivået (LOAEL) i 3-måneders studien hos rotter var 1 mg/kg (0,9 ganger klinisk eksponering på 1,75 mg/kg hver 3. uke).

Karsinogenese og mutagenese

Verken karsinogenisitet- eller mutagenisitetstudier med luspatercept har blitt utført. Hematologiske maligniteter ble observert i 3 av 44 rotter undersøkt i gruppen med høyeste dose (10 mg/kg) i den definitive juvenile toksisitetsstudien. Forekomsten av disse tumorene i unge dyr er uvanlig og forholdet til luspatercept-behandlingen kan ikke utelukkes. Ved 10 mg/kg-dosen, der svulster ble konstatert, representerer eksponeringen en eksponering av ca. 4 ganger estimert eksponering ved en klinisk dose med 1,75 mg/kg hver tredje uke.

Ingen andre proliferative eller pre-neoplastiske lesjoner, som kan tilskrives luspatercept, har blitt observert i noen som helst arter i andre ikke-kliniske sikkerhetsstudier utført med luspatercept, inkludert 6-måneders-studien med aper.

Fertilitet

I en fertilitetsstudie med rotter reduserte administrasjon av luspatercept til hunnrotter, ved doser som er høyere enn den nåværende anbefalte høyeste dose for mennesker, gjennomsnittlig antall corpora lutea, implantasjoner og levedyktige embryoer. Ingen slike virkninger ble observert når eksponering hos dyr var 1,5 ganger den kliniske eksponeringen. Virkninger på fertilitet hos hunnrotter var reversible etter en 14-ukers rehabiliteringsperiode.

Administrasjon av luspatercept til hannrotter ved doser som er høyere enn den nåværende anbefalte høyeste dose for mennesker hadde ingen bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner eller deres evne til å pare og produsere levedyktige embryoer. Den høyeste testede dosen hos hannrotter ga en eksponering på ca. 7 ganger den kliniske eksponeringen.

Embryo-foster-utvikling (EFD)

Embryo-foster-utviklingsstudier av toksisitet (doseringsbestemmende- og definitive studier) ble utført hos gravide rotter og kaniner. I de definitive studiene ble doser på opptil 30 mg/kg eller 40 mg/kg administrert hver uke to ganger i løpet av organogeneseperioden. Luspatercept var et selektivt utviklingsmessig toksin (mor ikke påvirket; foster påvirket) hos rotten og et mor- og foster-utviklingsmessig toksin (mor og foster påvirket) hos kaninen. Embryofoster-effekter ble sett i begge arter og inkluderte reduksjoner i antall levende foster og fosterkroppsvekt, og økninger i resorpsjoner, postimplantasjonstap og skjelett-variasjoner, samt misdannelser i ribbein og ryggvirvler hos kaninfostre. I begge arter ble effekter av luspatercept observert i EFD-studiene med lavest mulig dose testet, 5 mg/kg, som tilsvarer en estimert eksponering hos rotter og kaniner på henholdsvis ca. 2,7 og 5,5 ganger større enn den estimerte kliniske eksponeringen.

Pre- og postnatal utvikling

I en pre- og postnatal utviklingsstudie med dosenivåer på 3, 10 eller 30 mg/kg administrert én gang annenhver uke fra svangerskapsdag (GD) 6 til og med postnatal dag (PND) 20, negative funn ved alle doser bestod av lavere kroppsvekt hos F₁-avkom hos begge kjønn ved fødselen, igjennom hele laktasjonen, og etter avvenning (PND 28); lavere kroppsvekt i løpet av den første pre-paringsperioden (uke 1 og 2) i F₁-hunndyr (negative kun på 30 mg/kg/dosen) og lavere kroppsvekt i F₁-hanndyr i løpet av pre-paring, paring og post-paringsperioder; og mikroskopiske nyrefunn i F₁-avkommet. I tillegg inkluderte ikke-negative funn forsinket seksuell modning hos hanndyr på 10 og 30 mg/kg/dosen. Forsinkelsen i vekt og negative nyrefunn, utelukket fastsettelsen av en NOAEL for F₁ generell og utviklingsmessig toksisitet hos F₁-generasjonen. Men det var ingen effekt på atferdsmessig indekser, forplantningsevnen eller reproduktive parametre på noe som helst dosenivå i begge kjønn, derfor ble NOAEL for atferdsmessig vurderinger, fertilitet og reproduktiv funksjon hos F₁-dyr ansett å være 30 mg/kg/dosen. Luspatercept overføres gjennom placenta til drektige rotter og kaniner og utskilles i melken hos rotter.

Juvenil toksisitet

I en studie hos juvenile rotter ble luspatercept administrert fra postnatal dag (PND) 7 til PND 91 ved 0, 1, 3 eller 10 mg/kg. Mange av funnene sett i gjentatt-dosetoksisitetsstudier hos de voksne rottene var gjentatt i juvenile rotter. Disse funnene inkluderte glomerulonefritt i nyren, blødning/tetthet, nekrose og mineralisering i binyrene, mineralisering på slimhinnene i magen, lavere vekt av hjerte og hovne bakbein/føtter. Luspatercept-relaterte funn unike for juvenile rotter, inkluderte rørformet atrofi/hypoplasi i indre medulla i nyren, forsinkelser i gjennomsnittsalder på seksuell modning hos hanndyr, virkninger på reproduksjonsevne (lavere paringsindekser) og ikke-negative reduksjoner i beinmineralitet i både hann- og hunnrotter. Effektene på reproduktiv ytelse ble observert etter en større enn 3-måneders bedringsperioden, noe som tyder på en permanent effekt. Selv om reversibilitet av tubulær atrofi/hypoplasi ikke ble undersøkt, anses disse effektene også å være irreversible. Bivirkninger på nyrene og forplantningssystemet ble observert ved klinisk relevante eksponeringsnivåer og ble sett i den laveste dosen som ble testet, og dermed ble det ikke påvist NOAEL. I tillegg, ble hematologiske maligniteter observert i 3 av 44 rotter undersøkt i høyeste dosegruppe (10 mg/kg). Disse funnene er alle vurdert som potensielle risikoer hos pediatriske pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyremonohydrat (E330)
Natriumsitrat (E331)
Polysorbat 80
Sukrose
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter rekonstituering

Når lagret i originalpakningen, har kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av det rekonstituerte legemidlet blitt dokumentert i opptil 8 timer ved romtemperatur ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller i opptil 24 timer ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er i-bruk oppbevaringstider og forhold før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for det medisinske produktet etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Reblozyl 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

3 ml type I-glass hetteglass med et hydrofobisk indre belegg lukket med en bromobutylgummistopper og en forsegling av aluminium med gul, avtrekkbar polypropylenhette.

Reblozyl 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

3 ml type I-glass hetteglass med et hydrofobisk indre belegg lukket med en bromobutylgummistopper og en forsegling av aluminium med oransje, avtrekkbar polypropylenhette.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Reblozyl må rekonstitueres forsiktig før administrering. Aggressiv risting bør unngås.

Rekonstitusjon av produktet

Reblozyl leveres som et lyofilisert pulver for rekonstituering før bruk. Bare vann til injeksjoner (WFI) skal brukes når Reblozyl rekonstitueres.

Riktig antall Reblozyl-hetteglass skal rekonstitueres for å oppnå den ønskede dosen. En sprøyte med passende graderinger må brukes til rekonstituering for å sikre nøyaktig dosering.

Følgende trinn skal følges for rekonstituering:

1. Fjern den fargede hetten fra hetteglasset og tørk toppen med en alkoholserviett.
2. Reblozyl 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Tilsett 0,68 ml WFI inn i hetteglasset ved hjelp av en sprøyte med riktige graderinger og en nål som styrer flyten over det lyofiliserte pulveret. La det stå i ett minutt. Hvert 25 mg enkeltdose-hetteglass vil gi minst 0,5 ml av 50 mg/ml luspatercept.

Reblozyl 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Tilsett 1,6 ml WFI inn i hetteglasset ved hjelp av en sprøyte med riktige graderinger og en nål som styrer flyten over det lyofiliserte pulveret. La det stå i ett minutt. Hvert 75 mg enkeltdose-hetteglass vil gi minst 1,5 ml av 50 mg/ml luspatercept.

3. Kast nålen og sprøyten som var brukt til rekonstituering. Ikke bruk dem for subkutan injeksjon.
4. Virvle forsiktig hetteglasset med sirkelbevegelser i 30 sekunder. Stopp virvling, og la hetteglasset stå i oppreist stilling i 30 sekunder.
5. Inspiser hetteglasset for uoppløst pulver i oppløsningen. Hvis det observeres uoppløst pulver, gjenta trinn 4 til pulveret er helt oppløst.
6. Vend om hetteglasset og virvle forsiktig i opp ned-posisjon i 30 sekunder. Bring hetteglasset tilbake til oppreist stilling, og la det stå i 30 sekunder.
7. Gjenta trinn 6 sju ganger til for å sikre fullstendig rekonstitusjon av materiale på sidene av hetteglasset.
8. Inspiser den rekonstituerte oppløsningen før administrasjon. Når riktig blandet, er den rekonstituerte Reblozyl-oppløsningen en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende oppløsning som er fri for synlige fremmede partikler. Må ikke brukes hvis uoppløste produkt eller fremmede partikler er observert.
9. Hvis den rekonstituerte oppløsningen ikke er brukt umiddelbart, se pkt. 6.3 for oppbevaringsforhold.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

En oppdatert RMP skal sendes inn innen tidsfrist bestemt av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av Reblozyl i hver medlemsstat, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) samtykke i innholdet og formatet for utdannelsesprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og eventuelle andre sider av programmet, med den nasjonale pågjeldende myndigheten.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen i hvert medlemsland hvor Reblozyl markedsføres skal sørge for at alt helsepersonell som har til hensikt å foreskrive Reblozyl er utstyrt med en informasjonspakke for helsepersonell, som inneholder følgende:

1. Informasjon om hvor en kan finne det siste pakningsvedlegget
2. Sjekkliste for helsepersonell
3. Pasientkort (kun for kvinner i fertil alder)

Sjekkliste for helsepersonell

Sjekkliste for helsepersonell skal brukes før behandlingen starter, ved hver administrasjon og deretter med regelmessige mellomrom ved oppfølging. Sjekklisten for helsepersonell skal inneholde følgende viktige meldinger:

- Informasjon om forsøk på dyr viser luspatercept reproduksjons- og embryo-fostertoksisitet og er derfor kontraindisert under graviditet.
- Påminnelse om at luspatercept er kontraindisert under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon.
- Behov for å gi rådgivning før behandlingsstart og deretter regelmessig angående den potensielle teratogene risikoen for luspatercept og nødvendige tiltak for å minimere denne risikoen.
- En graviditetstest må utføres og negative resultater må bekreftes av forskriveren før behandlingen starter. Det må gjentas med passende intervaller.
- Pasienter må bruke svært effektiv prevensjon under behandlingen med luspatercept.
- Under behandling kan ikke kvinner bli gravide. Hvis en kvinne blir gravid eller vil bli gravid, bør luspatercept seponeres. Kvinner i fertil alder må bruke svært effektiv prevensjon under behandling med luspatercept og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling med luspatercept.
- Behov for å gi råd i tilfelle graviditet og evaluering av utfallet av graviditet.
- Hvis en graviditet oppstår under behandlingen eller innen 3 måneder etter avsluttet behandling med luspatercept, minn pasienten om at det skal rapporteres til helsepersonell, nasjonal kompetent myndighet og/eller Celgene ved kontakt via den lokale e-postadressen eller ved å besøke nettadressen som er gitt i materialet, uavhengig av bivirkninger som er observert.

Pasientkort (kun for kvinner i fertil alder)

Pasientkortet skal gis til kvinner i fertil alder av helsepersonellet ved behandlingsstart.

Helsepersonellet skal be kvinner i fertil alder å bekrefte om de har pasientkort før hver påfølgende administrasjon og gi dem ekstra kort etter behov. Pasientkortet skal inneholde følgende viktige meldinger:

- Behovet for et negativt resultat av graviditetstest før behandling med luspatercept starter hos kvinner i fertil alder.
- Behovet for at kvinner i fertil alder skal bruke minst én svært effektiv prevensjonsmetode under behandling med luspatercept og i minst 3 måneder etter seponering.
- Behovet for å rapportere til legen om mistenkt eller bekreftet graviditet som oppstår i løpet av og i 3 måneder etter avsluttet behandling.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reblozyl 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
luspatercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 25 mg luspatercept. Hver ml oppløsning inneholder 50 mg luspatercept etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat (E330), natriumsitrat (E331), polysorbat 80, sukrose, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1452/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

REBLOZYL 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Reblozyl 25 mg pulver til injeksjonsvæske
luspatercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Reblozyl 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
luspatercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 75 mg luspatercept. Hver ml oppløsning inneholder 50 mg luspatercept etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat (E330), natriumsitrat (E331), polysorbat 80, sukrose, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1452/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

REBLOZYL 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Reblozyl 75 mg pulver til injeksjonsvæske
luspatercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Reblozyl 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning Reblozyl 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning luspatercept

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Reblozyl er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Reblozyl
3. Hvordan du bruker Reblozyl
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Reblozyl
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Reblozyl er og hva det brukes mot

Reblozyl inneholder virkestoffet luspatercept. Det brukes mot:

Myelodysplastiske syndromer

Myelodysplastiske syndromer (MDS) er en samling av mange forskjellige blod- og benmargforstyrrelser.

- Røde blodceller blir unormale og utvikler seg ikke skikkelig.
- Pasienter kan få en rekke tegn og symptomer inkludert et lavt antall røde blodceller (anemi) og kan trenge blodoverføringer av røde blodceller. Reblozyl brukes hos voksne med anemi forårsaket av MDS, som trenger blodoverføringer av røde blodceller. Den brukes hos voksne som allerede har hatt eller som ikke kan ha erytropoietinbehandlinger.

Beta-talassemi

β-talassemi er et blodproblem som går i arv gjennom gener.

- Det påvirker produksjonen av hemoglobin.
- Pasienter kan få en rekke tegn og symptomer inkludert et lavt antall røde blodceller (anemi) og kan trenge blodoverføringer av røde blodceller.

Reblozyl brukes hos voksne med β-talassemi som trenger blodoverføringer av røde blodceller.

Hvordan Reblozyl fungerer

Reblozyl forbedrer kroppens evne til å lage røde blodceller. Røde blodceller inneholder hemoglobin, som er et protein som bærer oksygen rundt i kroppen. Etersom kroppen din lager flere røde blodceller øker hemoglobinnivået ditt.

Får du Reblozyl, reduseres behovet for blodoverføringer av røde blodceller.

- Regelmessig blodoverføringer kan forårsake unormalt høye nivåer av jern i blodet og i forskjellige organer i kroppen. Dette kan være skadelig over tid.

2. Hva du må vite før du bruker Reblozyl

Bruk ikke Reblozyl:

- dersom du er allergisk overfor luspatercept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid (se avsnittet om graviditet)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom:

- du er en β -talassemi-pasient og har fått milten fjernet. Du kan ha en høyere risiko for å få blodpropp. Legen vil snakke med deg om andre mulige risikofaktorer som kan øke risikoen – Disse inkluderer:
 - hormonsubstitusjonsbehandling eller
 - en tidligere blodproppLegen din kan bruke forebyggende tiltak eller legemidler for å redusere muligheten for at du får en blodpropp.
- du noen gang har hatt høyt blodtrykk – dette er fordi Reblozyl kan øke det. Blodtrykket kontrolleres før du får Reblozyl og gjennom hele behandlingen.

Rutinemessige tester

Du vil ta en blodprøve før hver dose av dette legemidlet. Dette er fordi legen din må sørge for at hemoglobinnivået ditt er egnet for at du kan få behandling.

Hvis du har nyreproblemer, kan legen din utføre flere tester.

Barn og ungdom

Dette legemidlet anbefales ikke for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Reblozyl

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

- Bruk ikke dette legemidlet under graviditet og i minst 3 måneder før du blir gravid. Reblozyl kan forårsake skader på det ufødte barnet ditt.
- Legen din vil arrangere en graviditetstest før oppstart av behandling.
- Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming

- Du må ikke amme når du bruker dette legemidlet og i 3 måneder etter din siste dose. Det er ikke kjent om legemidlet går over i morsmelken.

Prevensjon

- Du bør bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling med Reblozyl og i minst 3 måneder etter den siste dosen din.

Snakk med lege om prevensjonsmetoder som kan passe for deg mens du bruker dette legemidlet.

Fertilitet

Hvis du er kvinne, kan dette legemidlet forårsake fertilitetsproblemer. Dette kan påvirke din evne til å bli gravid. Snakk med lege om råd før du bruker det.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trett, svimmel, eller svak, mens du bruker Reblozyl. Hvis dette skjer skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner og ta umiddelbart kontakt med legen din.

Reblozyl inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Reblozyl

Før du bruker dette legemidlet, vil legen ha utført blodprøver og fastslått at du trenger Reblozyl.

Reblozyl vil bli gitt ved en injeksjon under huden (subkutant).

Hvor mye du vil bli gitt

Dosen er basert på hvor mye du veier – i kilogram. Injeksjonene vil bli gitt av en lege, sykepleier eller annet helsepersonell.

- Den anbefalte startdosen er 1,0 mg for hver kilo kroppsvekt.
- Denne dosen skal gis én gang hver tredje uke.
- Legen din vil sjekke fremgangen og kan endre doseringen om nødvendig.

Legen vil overvåke blodtrykket ditt mens du bruker Reblozyl.

Myelodysplastiske syndromer

Den største enkeltdose er 1,75 mg for hver kilo kroppsvekt.

Beta-talassemi

Den største enkeltdose er 1,25 mg for hver kilo kroppsvekt.

Hvis du glemmer en dose

Hvis du går glipp av en injeksjon av Reblozyl, eller en legetime blir forsinket, vil du få en Reblozyl-injeksjon så snart som mulig. Deretter vil dosen fortsette som forskrevet – med minst 3 uker mellom dosene.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Fortell legen umiddelbart hvis du merker de følgende bivirkningene:

- vanskeligheter med å gå eller snakke, svimmelhet, tap av balanse og koordinasjon, nummenhet eller lammelse i ansiktet, benet eller armen (ofte på den ene siden av kroppen), uklart syn. De kan alle være symptomer på et slag.
- blodpropp
- hevelse i området rundt øynene, ansiktet, lepper, munn, tunge eller hals
- allergiske reaksjoner
- utslett

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- nedre luftveisinfeksjon
- pustevansker eller kortpustethet
- urinveisinfeksjon
- svimmelhet, hodepine

- diaré, føle seg kvalm (kvalme)
- rygg-, ledd- eller skjelettsmerter
- følelse av tretthet (fatigue) eller svakhet

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- influensasymptomer
- besvimelse, roterende følelse
- høyt blodtrykk ikke forbundet med noen symptomer eller med hodepine
- rødhet, svie og smerter på injeksjonsstedet (reaksjoner på injeksjonsstedet)
- høyt nivå av urinsyre i blodet (vist i tester)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Reblozyl

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på originalpakningen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter første åpning og rekonstituering skal Reblozyl brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, når det oppbevares i originalpakningen, kan det rekonstituerte legemidlet lagres i opptil 8 timer ved romtemperatur (≤ 25 °C) eller i opptil 24 timer ved 2 °C–8 °C.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Reblozyl

- Virkestoffet er luspatercept. Hvert hetteglass inneholder 25 mg eller 75 mg luspatercept. Hver ml oppløsning inneholder 50 mg luspatercept etter rekonstituering.
- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat (E330), natriumsitrat (E331), polysorbat 80, sukrose, saltsyre (til pH-justering) og natriumhydroksid (for pH-justering).

Hvordan Reblozyl ser ut og innholdet i pakningen

Reblozyl er et hvitt til gråhvitt pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. Reblozyl leveres i hetteglass som inneholder 25 mg eller 75 mg luspatercept.

Hver pakke inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

Tilvirker

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til <http://www.felleskatalogen.no/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og batch-nummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i avsnitt 6.

Lagring av produktet

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert oppløsning

Når lagret i originalpakningen, har kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av det rekonstituerte legemidlet blitt dokumentert i opptil 8 timer ved romtemperatur (≤ 25 °C) eller i opptil 24 timer ved 2 °C–8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider ved bruk og forhold før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C–8°C.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses.

Doseberegning

Den totale dosen i henhold til pasientvekt (kg) kan beregnes som følger:

Total dose (mg) = dose (mg) x pasientvekt (kg) hver tredje uke.

Rekonstitusjonsinstruksjoner

Reblozyl leveres som et lyofilisert pulver som skal rekonstitueres med vann til injeksjoner (WFI). En sprøyte med passende graderinger må brukes til rekonstituering for å sikre nøyaktig dosering. Se tabell 1.

Tabell 1. Reblozyl-rekonstitueringstabell

| Styrke | Mengde WFI som kreves til rekonstitusjon | Post-rekonstitusjonskonsentrasjon (nominell verdi) |
|------------------|--|--|
| 25 mg hetteglass | 0,68 ml | 50 mg/ml (0,5 ml) |
| 75 mg hetteglass | 1,6 ml | 50 mg/ml (1,5 ml) |

1. Fjern den fargede hetten fra hetteglasset og tørk toppen med en alkoholserviett.
2. Tilsett WFI inn i hetteglasset ved hjelp av en sprøyte med riktige graderinger og en nål som styrer flyten over det lyofiliserte pulveret. La det stå i ett minutt.
3. Kast nålen og sprøyten som var brukt til rekonstitusjon. Ikke bruk dem for subkutan injeksjon.
4. Virvle forsiktig hetteglasset med sirkelbevegelser i 30 sekunder. Stopp virvling, og la hetteglasset stå i oppreist stilling i 30 sekunder.
5. Inspiser hetteglasset for uoppløst pulver i oppløsningen. Hvis det observeres uoppløst pulver, gjenta trinn 4 til pulveret er helt oppløst.
6. Vend om hetteglasset og virvle forsiktig i opp ned-posisjon i 30 sekunder. Bring hetteglasset tilbake til oppreist stilling, og la det stå i 30 sekunder.
7. Gjenta trinn 6 sju ganger til for å sikre fullstendig rekonstitusjon av materiale på sidene av hetteglasset.
8. Inspiser den rekonstituerte oppløsningen før administrasjon. Når riktig blandet, er den rekonstituerte Reblozyl-oppløsningen en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende oppløsning som er fri for synlige fremmede partikler. Må ikke brukes hvis uoppløst produkt eller fremmede partikler observeres.
9. Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke brukes umiddelbart, se avsnittet *Lagring av produktet* ovenfor.

Administrasjonsmåte

Dersom Reblozyl-oppløsningen har blitt nedkjølt etter rekonstitusjon, må den tas ut av kjøler 15–30 minutter før injisering for å la den nå romtemperatur. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig.

Anbefalt maksimalt volum av legemidlet per injeksjonssted er 1,2 ml. Hvis mer enn 1,2 ml kreves, bør det totale volumet av Reblozyl deles i separate injeksjoner med lignende volum og administreres over ulike steder. Rekonstituer riktig antall Reblozyl-hetteglass for å oppnå den ønskede dosen.

Injiser Reblozyl subkutan i overarmen, låret eller abdomen.

Dersom det er behov for flere injeksjoner, bruk en ny sprøyte og kanyle for hver subkutan injeksjon. Kast enhver ubrukt porsjon. Ikke administrer mer enn én dose fra et hetteglass.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.