

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Reblozyl 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Reblozyl 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Reblozyl 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 25 mg luspatercept. Efter beredning innehåller varje ml lösning 50 mg luspatercept.

Reblozyl 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 75 mg luspatercept. Efter beredning innehåller varje ml lösning 50 mg luspatercept.

Luspatercept produceras i ovarieceller från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO) genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Vitt till benvitt, frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reblozyl är avsett för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi orsakad av myelodysplastiska syndrom (MDS) med mycket låg, låg och medelhög risk, som har ringsideroblaster och som visat otillräcklig respons på eller som inte är lämpade för behandling med erythropoietin (se avsnitt 5.1).

Reblozyl är avsett för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi förknippad med beta-talassemi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Reblozyl ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar.

Dosering

Före varje administrering av Reblozyl ska patienternas hemoglobinnivå (Hb-nivå) utvärderas. Om en transfusion med röda blodkroppar (erytrocyttransfusion) sker före dosering, ska Hb-nivån före transfusion beaktas för doseringsändamål.

Myelodysplastiska syndrom

Rekommenderad startdos av Reblozyl är 1,0 mg/kg administrerat en gång var tredje vecka.

Hos patienter som inte är erytrocyttransfusionsfria efter minst två på varandra följande behandlingar med startdosen 1,0 mg/kg, ska dosen ökas till 1,33 mg/kg. Om patienter inte är erytrocyttransfusionsfria efter minst två på varandra följande doser vid dosnivån 1,33 mg/kg, ska dosen ökas till 1,75 mg/kg. Dosökningen ska inte ske oftare än var sjätte vecka (två doseringar) och ska inte överskrida den maximala dosen på 1,75 mg/kg var tredje vecka. Dosen ska inte ökas omedelbart efter en dosfördröjning. För patienter med en Hb-nivå på > 9 g/dl före administrering och som ännu inte har uppnått transfusionsoberoende, kan en dosökning krävas efter läkares bedömning. Risken för att Hb ökar över målträskelvärdet med samtidig transfusion kan inte uteslutas.

Om en patient förlorar respons (d.v.s. transfusionsoberoende) ska dosen ökas med en dosnivå.

β -talassemi

Rekommenderad startdos av Reblozyl är 1,0 mg/kg administrerat en gång var tredje vecka.

Hos patienter som inte uppnår respons, vilket definieras som en minskad erytrocyttransfusionsbörda med minst en tredjedel efter ≥ 2 på varandra följande doser (sex veckor) med startdosen 1,0 mg/kg, ska dosen ökas till 1,25 mg/kg.

Dosen ska inte ökas utöver den maximala dosen på 1,25 mg/kg var tredje vecka.

Om en patient förlorar respons (om erytrocyt-transfusionsbelastningen ökar igen efter en initial respons) ska dosen ökas med en dosnivå.

MDS och β -talassemi

Dosminskning och dosfördröjning

I händelse av ökat Hb > 2 g/dl inom tre veckor från luspaterceptbehandlingen utan transfusion, ska dosen Reblozyl minskas med en dosnivå.

Om Hb är $\geq 11,5$ g/dl utan transfusion i minst tre veckor, ska dosen fördröjas tills Hb är $\leq 11,0$ g/dl. Om det samtidigt förekommer en snabb ökning av Hb (> 2 g/dl inom tre veckor utan transfusion), ska en dosminskning ett steg nedåt (minst 0,8 mg/kg) övervägas efter dosfördröjningen.

Dosen ska inte minskas under 0,8 mg/kg.

Dosminskningar under behandling med luspatercept anges nedan.

Tabell 1: Dosminskningar vid MDS

Aktuell dos	Dosminskning
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabell 2: Dosminskningar vid β -talassemi

Aktuell dos	Dosminskning
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Om patienter upplever ihållande behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller högre (se avsnitt 4.8) ska behandling fördröjas tills toxicitet har förbättrats eller återgått till baslinjen.

Efter en dosfördröjning ska patienter åter börja med sin tidigare dos eller med minskad dos enligt vägledning för dosminskning.

Missade doser

I händelse av en missad eller uppskjuten schemalagd behandling ska patienten få Reblozyl så snart som möjligt och doseringen fortsätta som ordinerat med minst tre veckor mellan doserna.

Patienter som upplever en förlust av respons

Om patienter upplever förlust av respons med Reblozyl ska orsakande faktorer (t.ex. en blödningshändelse) utvärderas. Om typiska orsaker för en förlust av hematologisk respons har uteslutits, ska en dosökning övervägas enligt vad som beskrivs ovan för respektive indikation.

Utsättning

Reblozyl ska sättas ut om patienter inte upplever minskad transfusionsbörda efter nio veckors behandling (tre doser) på maximal dosnivå, såvida det inte finns några andra förklaringar till utebliven respons (t.ex. blödning, kirurgi, andra samtidiga sjukdomar). Reblozyl ska också sättas ut om oacceptabel toxicitet inträffar, oavsett tidpunkt.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen justering av startdos är nödvändig för Reblozyl (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av startdos är nödvändig för patienter med totalt bilirubin (BIL) > den övre normalgränsen (Upper Limit of Normal, ULN) och/eller alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) < 3 x ULN (se avsnitt 5.2). Ingen specifik dosrekommendation kan göras för patienter med ALAT eller ASAT ≥ 3 x ULN eller leverskada av grad ≥ 3 enligt CTCAE på grund av brist på data (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av startdos är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (estimated glomerular filtration rate, eGFR < 90 till ≥ 30 ml/min/1,73 m²). Ingen specifik dosrekommendation kan göras för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) på grund av brist på kliniska data (se avsnitt 5.2). Patienter med nedsatt njurfunktion vid baslinjen måste övervakas noggrant med avseende på njurfunktion enligt standardvård.

Pediatrisk population

Det är inte relevant att använda Reblozyl i den pediatrik population för indikationen myelodysplastiska syndrom, eller till pediatrika patienter under 6 månader med β -talassemi. För prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Säkerhet och effekt av Reblozyl har ännu inte fastställts vid β -talassemi hos barn i åldrarnas månader till yngre än 18 år. För prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Administreringssätt

För subkutan användning.

Efter beredning ska Reblozyl-lösningen injiceras subkutan i överarmen, låret eller buken. Exakt total doseringsvolym av beredd lösning, som behövs för den enskilda patienten, ska beräknas och långsamt dras upp i en spruta från injektionsflaskan/orna med enkeldoser.

Den rekommenderade maximala volymen av läkemedel per injektionsställe är 1,2 ml. Om mer än 1,2 ml krävs, ska den totala volymen delas upp i separata liknande injektionsvolymen och administreras på olika ställen.

Om flera injektioner krävs måste en ny spruta och nål användas för varje subkutan injektion. Högst en dos från en injektionsflaska ska administreras.

Om Reblozyl-lösningen har förvarats i kylskåp efter beredning, ska den tas ut ur kylskåpet 15-30 minuter före injektion för att uppnå rumstemperatur. Detta ger en mer behaglig injektion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och lotnummer dokumenteras tydligt.

Tromboemboliska händelser

Hos patienter med β -talassemi rapporterades tromboemboliska händelser hos 3,6 % (8/223) av patienterna som behandlades med luspatercept i en kontrollerad klinisk studie. Rapporterade tromboemboliska händelser omfattade djup ventrombos (DVT), portavenstrombos, lungemboli och ischemisk stroke (se avsnitt 4.8). Alla patienter med tromboemboliska händelser hade genomgått splenektomi och hade minst en annan riskfaktor för att utveckla tromboemboliska händelser (t.ex. historik av trombocytos eller samtidig hormonersättningsbehandling). Förekomsten av tromboemboliska händelser hade inget samband med förhöjda Hb-nivåer. Den potentiella fördelen av behandling med luspatercept ska vägas mot de potentiella risker som är förenade med tromboemboliska händelser hos patienter med β -talassemi som genomgått splenektomi och som har andra riskfaktorer för att utveckla tromboemboliska händelser. Trombosprofilax enligt gällande kliniska riktlinjer ska övervägas hos patienter med β -talassemi som löper högre risk.

Förhöjt blodtryck

I kontrollerade kliniska studier med MDS och β -talassemi hade patienter som behandlats med luspatercept en genomsnittlig ökning av systoliskt och diastoliskt blodtryck på 5 mmHg från baslinjen (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska kontrolleras före varje administrering med luspatercept. I händelse av ihållande hypertoni eller försämringar av tidigare hypertoni, ska patienter behandlas för hypertoni enligt gällande kliniska riktlinjer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella kliniska interaktionsstudier har utförts. Samtidig användning av järnkellerande medel hade ingen effekt på farmakokinetiken för luspatercept.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med Reblozyl och minst 3 månader efter avslutad behandling. Innan behandling med Reblozyl påbörjas måste ett graviditetstest utföras hos kvinnor i fertil ålder.

Graviditet

Behandlingen med Reblozyl får inte initieras hos kvinnor som är gravida (se avsnitt 4.3). Det finns inga data på användning av Reblozyl hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Reblozyl är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Om en patient blir gravid ska behandling med Reblozyl avbrytas.

Amning

Det är okänt om luspatercept eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Luspatercept har identifierats i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). Eftersom biverkningar för luspatercept hos nyfödda/spädbarn inte är kända, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen under behandling med Reblozyl och under 3 månader efter den sista givna dosen eller avbryta behandling med Reblozyl. Hänsyn ska tas till fördelen med amning för barnet i relation till den terapeutiska fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av luspatercept på fertilitet hos människor är okänd. Baserat på fynd från djur kan luspatercept äventyra kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Reblozyl har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Reaktionsförmågan kan försämrats på grund av risk för utmattning, yrsel eller synkope (se avsnitt 4.8). Därför ska patienterna informeras om att iaktta försiktighet tills de vet om behandlingen påverkar dem på något sätt som inverkar på deras förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Myelodysplastiska syndrom

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som fått Reblozyl (minst 15 % av patienterna) var utmattning, diarré, asteni, illamående, yrsel, ryggsmärta och huvudvärk. De vanligaste rapporterade biverkningarna av grad 3 eller högre (minst 2 % av patienterna) omfattade synkope/presynkope, utmattning, hypertoni och asteni. De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna (minst 2 % av patienterna) var urinvägsinfektion, ryggsmärta och synkope.

Asteni, utmattning, yrsel och huvudvärk förekom oftare under de första tre månaderna av behandling.

Utsättning av behandling på grund av en biverkning förekom hos 2,0 % av patienterna som behandlades med luspatercept. Biverkningarna som ledde till att behandlingen sattes ut i behandlingsarmen med luspatercept var utmattning och huvudvärk.

β -talassemi

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med Reblozyl (minst 15 % av patienterna) var huvudvärk, skelettsmärta och artralgi. De vanligaste rapporterade biverkningarna av grad 3 eller högre var hyperurikemi. De allvarligaste biverkningarna som rapporterats omfattar tromboemboliska händelser med djup ventrombos, ischemisk stroke, portavenstrombos och lungemboli (se avsnitt 4.4).

Skelettsmärta, asteni, utmattning, yrsel och huvudvärk förekom oftare under de första tre månaderna av behandling.

Utsättning på grund av en biverkning förekom hos 2,6 % av patienterna som behandlades med luspatercept. Biverkningarna som ledde till utsättning av behandling i behandlingsarmen med luspatercept var artralgi, ryggsmärta, skelettsmärta och huvudvärk.

Lista över biverkningar i tabellform

Den högsta frekvensen för varje biverkning som observerades och rapporterades i två pivotala studier med MDS och β -talassemi framgår av tabell 3 nedan. Biverkningarna redovisas nedan enligt organsystemklass och föredragen term. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3. Biverkningar hos patienter behandlade med Reblozyl för MDS och β -talassemi

Klassificering av organsystem	Föredragen term	Frekvens (alla svårighetsgrader) för MDS	Frekvens (alla svårighetsgrader) för β -talassemi
Infektioner och infestationer	bronkit	Mycket vanliga	Vanliga
	urinvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga
	övre luftvägsinfektion	Vanliga	Mycket vanliga
	influenza	Vanliga	Vanliga
Immunsystemet	överkänslighet*	Vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition	hyperurikemi	Vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	synkope/presynkope	Vanliga	Vanliga
Öron och balansorgan	yrsel/lägesrelaterad yrsel	Vanliga	Vanliga
Blodkärl	hypertoni [~]	Vanliga	Vanliga
	tromboemboliska händelser [§]	Vanliga	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné	Mycket vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen	diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	illamående	Mycket vanliga	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	ryggsmärta	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	artralgi	Vanliga	Mycket vanliga
	skelettsmärta	Vanliga	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	utmattning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	asteni	Mycket vanliga	Vanliga
	reaktioner på injektionsstället [#]	Vanliga	Vanliga

* Överkänslighet omfattar ögonlocksödem, läkemedelsöverkänslighet, svullnad i ansiktet, ödem runt ögonen, ansiktsödem, angioödem, läppsvullnad, läkemedelsreaktion i huden.

[~] Hypertonireaktion omfattar essentiell hypertoni, hypertoni och hypertensiv kris.

[#] Reaktionen på injektionsstället omfattar hudrodnad vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, svullnad och utslag vid injektionsstället.

[§] Tromboemboliska händelser omfattar djup ventrombos, portavenstrombos, ischemisk stroke och lungemboli.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Skelettsmärta

Skelettsmärta rapporterades hos 19,7 % av patienter med β -talassemi som behandlats med luspatercept (placebo 8,3 %) och hos 2,6 % av patienter med MDS som behandlats med luspatercept (placebo 3,9 %). Hos patienter med β -talassemi som behandlats med luspatercept var skelettsmärta vanligast förekommande under de första tre månaderna (16,6 %) jämfört med månad 4-6 (3,7 %). De flesta händelser (41/44 händelser) var av grad 1-2, med tre händelser av grad 3. En av de 44 händelserna var allvarlig och en händelse ledde till utsättning av behandling.

Artralgi

Artralgi rapporterades hos 19,3 % av patienter med β -talassemi som behandlats med luspatercept (placebo 11,9 %) och hos 5,2 % av patienter med MDS som behandlats med luspatercept (placebo 11,8 %). Hos patienter med β -talassemi som behandlats med luspatercept ledde artralgi till utsättning av behandling hos två patienter (0,9 %).

Hypertoni

Patienter som behandlas med luspatercept hade en genomsnittlig ökning av systoliskt och diastoliskt blodtryck på 5 mmHg från baslinjen, vilket inte sågs hos patienter som fick placebo. Hypertoni rapporterades hos 8,5 % av patienter med MDS som behandlats med luspatercept (placebo 9,2 %) och hos 8,1 % av patienter med β -talassemi som behandlats med luspatercept (placebo 2,8 %). Se avsnitt 4.4.

Hos patienter med MDS rapporterades händelser av grad 3 hos fem patienter (3,3 %) som behandlades med luspatercept och hos tre patienter (3,9 %) som fick placebo. Ingen patient avbröt på grund av hypertoni.

Hos patienter med β -talassemi rapporterades händelser av grad 3 hos fyra patienter (1,8 %) som behandlades med luspatercept (0,0 % placebo). Ingen patient avbröt på grund av hypertoni. Se avsnitt 4.4.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner (inklusive ögonlocksödem, läkemedelsöverkänslighet, svullnad i ansiktet, ödem runt ögonen, ansiktsödem, angioödem, läppsvullnad, läkemedelsreaktioner i huden) rapporterades hos 4,6 % av patienter med MDS (2,6 % placebo) och 4,5 % av patienter med β -talassemi som behandlats med luspatercept (1,8 % placebo). I kliniska studier var alla händelser av grad 1/2. Hos patienter med β -talassemi som behandlats med luspatercept ledde överkänslighet till utsättning av behandling hos en patient (0,4 %).

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället, klåda på injektionsstället, svullnad och utslag på injektionsstället) rapporterades hos 3,9 % av patienter med MDS (placebo 0,0 %) och hos 2,2 % av patienter med β -talassemi som får luspatercept (placebo 1,8 %). I kliniska studier var alla händelser av grad 1 och ingen av dem ledde till att behandlingen sattes ut.

Tromboemboliska händelser

Tromboemboliska händelser (inklusive djup ventrombos, portavenstrombos, ischemisk stroke och lungemboli) inträffade hos 3,6 % av patienter med β -talassemi som fick luspatercept (placebo 0,9 %). Alla händelser rapporterades för patienter som genomgått splenektomi och som hade minst en riskfaktor till. Ingen skillnad i tromboemboliska händelser observerades mellan luspatercept- och placeboarmarna hos patienter med MDS. Se avsnitt 4.4.

Immunogenicitet

I kliniska studier av MDS visade en analys av 260 patienter med MDS som behandlades med luspatercept och som utvärderades med avseende på förekomst av anti-luspaterceptantikroppar att 23 (8,8 %) av MDS-patienterna testade positivt för behandlingsrelaterade anti-luspaterceptantikroppar, inklusive 9 (3,5 %) MDS-patienter som hade neutraliserande antikroppar mot luspatercept.

I kliniska studier av β -talassemi visade en analys av 284 patienter med β -talassemi som behandlades med luspatercept och som utvärderades med avseende på förekomst av anti-luspaterceptantikroppar att 4 (1,4 %) av patienterna med β -talassemi testade positivt för behandlingsrelaterade anti-luspaterceptantikroppar, inklusive 2 (0,7 %) patienter med β -talassemi som hade neutraliserande antikroppar mot luspatercept.

Serumkoncentration av luspatercept hade en tendens att minska i närvaro av neutraliserande antikroppar. Inga svåra systemiska överkänslighetsreaktioner rapporterades för patienter med anti-luspaterceptantikroppar. Det fanns inget samband mellan typen av överkänslighetsreaktioner eller reaktioner på injektionsstället och förekomst av anti-luspaterceptantikroppar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Överdoser med luspatercept kan orsaka en ökning av Hb-värden över önskad nivå. I händelse av överdosering ska behandling med luspatercept senareläggas tills Hb är ≤ 11 g/dl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot anemier, andra medel mot anemier, ATC-kod: B03XA06

Verkningsmekanism

Luspatercept, ett medel för erytroid mognad, är ett rekombinant fusionsprotein som binder utvalda transformerande tillväxtfaktor- β (transforming growth factor- β , TGF- β) superfamiljeligander. Genom att bindas till specifika endogena ligander (t.ex. GDF-11, aktivin B) hämmar luspatercept Smad2/3-signalering, vilket resulterar i erytroidmognad genom differentiering av erytroida stamceller (normoblaster) i sent stadiet i benmärgen. Smad2/3-signaleringen är onormalt hög i sjukdomsmodeller som kännetecknas av ineffektiv erythropoes, dvs. MDS och β -talassemi, och i benmärgen hos patienter med MDS.

Klinisk effekt och säkerhet

Myelodysplastiska syndrom

Effekten och säkerheten av luspatercept utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie, MEDALIST (ACE-536-MDS-001), hos vuxna patienter med anemi som kräver erytrocyttransfusioner (≥ 2 enheter/8 veckor) på grund av mycket låg, låg- eller medelrisk MDS med ringsideroblaster (≥ 15 %) i enlighet med International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R). Patienterna måste antingen ha fått tidigare behandling med ett erythropoesstimulerande medel (ESA) med otillräcklig respons, ej kvalificera för ESA (fastställt att osannolikt svara på ESA-behandling med serumerythropoetin (EPO) > 200 U/L) eller vara intoleranta mot ESA-behandling. Patienter med MDS med 5q deletion (del5q) exkluderades från studien.

Patienter i båda armarna behandlades under 24 veckor och fortsatte sedan behandling om de hade visat klinisk fördel och frånvaro av sjukdomsprogress. Studien avblindades för analyser när alla patienter hade fått minst 48 veckors behandling eller avbrutit behandling.

Totalt 229 patienter randomiserades till luspatercept 1,0 mg/kg (n=153) eller placebo (n=76) subkutant var tredje vecka. Totalt slutförde 128 (83,7 %) och 68 (89,5 %) patienter 24 veckors behandling med luspatercept respektive placebo. Totalt slutförde 78 (51 %) och 12 (15,8 %) patienter 48 veckors

behandling med luspatercept respektive placebo. Dostitrering upp till 1,75 mg/kg var tillåtet. Dosen kunde fördröjas eller reduceras beroende på Hb-nivå. Alla patienter var berättigade till bästa stödjande vård (best supportive care, BSC), vilket omfattade erytrocyttransfusioner, järnkelerande medel, användning av antibiotika, antiviral och antimykotisk behandling samt näringstillskott, efter behov. De främsta sjukdomskaraktäristiska vid baslinjen hos patienter med MDS i ACE-536-MDS-001 visas i tabell 4.

Tabell 4. Baslinjeegenskaper hos MDS-patienter med < 5 % benmärgsblaster i ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
Demografi		
Ålder^a (år)		
Median (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Ålderskategorier, 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)
Kön, n (%)		
Man	94 (61,4)	50 (65,8)
Kvinna	59 (38,6)	26 (34,2)
Rastillhörighet, n (%)		
Svart	1 (0,7)	0 (0,0)
Vit	107 (69,9)	51 (67,1)
Inte insamlat eller rapporterat	44 (28,8)	24 (31,6)
Övriga	1 (0,7)	1 (1,3)
Sjukdomsegenskaper		
Kategorier för EPO i serum (IE/l)^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 till 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Saknas	1 (0,7)	0
Serumferritin (µg/l)		
Median (min,max)	1 089,2 (64, 5 968)	1 122,1 (165, 5 849)
Riskkategori enligt IPSS-R-klassificering, n (%)		
Mycket låg	18 (11,8)	6 (7,9)
Låg	109 (71,2)	57 (75,0)
Medel	25 (16,3)	13 (17,1)
Övriga	1 (0,7)	0
Erytrocyttransfusionsbörda /8 veckor^c vid baslinjen, n (%)		
≥ 6 enheter	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 och < 8 enheter	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 och < 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 och < 6 enheter	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 enheter	46 (30,1)	20 (26,3)
Hemoglobin^d (g/dl)		
Median (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)

	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
SF3B1, n (%)		
Muterad	149 (92,2)	65 (85,5)
Icke-muterad	12 (7,8)	10 (13,2)
Saknas	0	1 (1,3)

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

^a Tid sedan ursprunglig MDS diagnos definierades som antalet år från datumet för den ursprungliga diagnosen till datumet för informerat samtycke.

^b Baslinje-EPO definierades som högsta EPO-värde inom 35 dagar efter den första dosen av studieläkemedlet.

^c Insamlat under 16 veckor före randomisering.

^d Baslinjen för hemoglobin definierades som det senast uppmätta värdet på eller före datumet för första dosen av studieläkemedlet. Efter att ha tillämpat 14/3 dagars regeln definierades Hb-baslinjen som det lägsta Hb-värdet inom 35 dagar på eller före den första dosen av studieläkemedlet.

Effektresultaten sammanfattas nedan.

Tabell 5. Effektresultat hos patienter med MDS i ACE-536-MDS-001

Resultatmått	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
Primärt resultatmått		
• RBC-TI ≥ 8 veckor (Vecka 1-24)		
Antal respondenter (responsfrekvens %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Vanlig riskskillnad med avseende på responsfrekvens (95 % KI)	24,56 (14,48, 34,64)	
Odds ratio (95 % KI) ^a	5,065 (2,278, 11,259)	
p-värde ^a	<0,0001	
Sekundära resultatmått		
• RBC-TI ≥ 12 veckor (Vecka 1-24)		
Antal respondenter (responsfrekvens %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Vanlig riskskillnad med avseende på responsfrekvens (95 % KI)	20,00 (10,92, 29,08)	
Odds ratio (95 % KI) ^a	5,071 (2,002, 12,844)	
p-värde ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 veckor (Vecka 1-48)		
Antal respondenter (responsfrekvens %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Vanlig riskskillnad med avseende på responsfrekvens (95 % KI)	21,37 (11,23, 31,51)	
Odds ratio (95 % KI) ^a	4,045 (1,827, 8,956)	
p-värde ^a	0,0003	
Frekvens av transfusionshändelse^c		
• Vecka 1-24		
Frekvens av transfusionsintervall (95 % KI)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Relativ risk jämfört med placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• Vecka 25-48		
Frekvens av transfusionsintervall (95 % KI)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Relativ risk jämfört med placebo	0,72 (0,60, 0,86)	

Resultatmått	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
RBC Transfusionsenheter^c		
• Vecka 1-24		
Transfusionsbörda vid baslinjen <6 enheter/8 veckor		
LS-medelvärde (SE)	7,2 (0,58)	1,8 (0,82)
95 % KI för LS-medelvärde	6,0, 8,3	11,1, 14,4
LS-medelvärdesskillnad (SE) (luspatercept jämfört med placebo) 95 % för LS-medelvärdesskillnad	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Transfusionsbörda vid baslinjen ≥6 enheter/8 veckor		
LS-medelvärde (SE)	18,9(0,93)	23,7(1,32)
95 % KI för LS-medelvärde	17,1, 20,8	21,1, 26,4
LS- medelvärdesskillnad (SE) (luspatercept jämfört med placebo)	-4,8 (1,62)	
95 % KI för LS-medelvärdesskillnad	-8,0, -1,6	
• Vecka 25-48		
Transfusionsbörda vid baslinjen <6 enheter/8 veckor		
LS-medelvärde (SE)	7,5 (0,57)	11,8 (0,82)
95 % KI för LS-medelvärde	6,3, 8,6	10,1, 13,4
LS-medelvärdesskillnad (SE) (luspatercept jämfört med placebo)	-4,3 (1,00)	
95 % KI för LS-medelvärdesskillnad	-6,3, -2,3	
Transfusionsbörda vid baslinjen ≥6 enheter/8 veckor		
LS-medelvärde (SE)	19,6 (1,13)	22,9 (1,60)
95 % KI för LS-medelvärde	17,4, 21,9	19,7, 26,0
LS- medelvärdesskillnad (SE) (luspatercept jämfört med placebo)	-3,3(1,96)	
95 % KI för LS-medelvärdesskillnad	-7,1, 0,6	

RBC-TI: Erytrocyttransfusionsoberoende (RBC Transfusion Independent); KI: konfidensintervall

^a Cochran-Mantel-Haenszel-test som stratifierats för genomsnittlig transfusionsbelastning vid baslinjen (≥ 6 enheter jämfört med <6 enheter per 8 veckor) och IPSS R-poäng vid baslinjen (mycket låg eller låg jämfört med medel).

^b Efter sjukdomsbedömningen vid besöket i vecka 25 avslutade patienter behandlingen som inte längre såg någon förbättring. Ett fåtal placebo-patienter bidrog med data för utvärdering vid den senare tidpunkten jämfört med luspatercept (n = 12 jämfört med n = 78).

^c Post-hoc-analys med hjälp av beräkning vid baslinjen.

En behandlingseffekt till förmån för luspatercept jämfört med placebo observerades i de flesta undergrupper som analyserades med avseende på oberoende av transfusion ≥12 veckor (under vecka 1 till vecka 24), inklusive patienter med hög endogen EPO-nivå vid baslinjen (200-500 U/l) (23,3 % jämfört med 0 %, undersökande analys).

Endast begränsade data finns tillgängliga för gruppen med transfusionsbörda på ≥ 8 enheter/8 veckor. Säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med en transfusionsbörda på > 12 enheter/8 veckor.

Förklarande resultat

Tabell 6. Förklarande effektivitetsresultat hos patienter med MDS i ACE-536-MDS-001

Resultatmått	Luspatercept (n=153)	Placebo (n=76)
mHI-E^a		
• Vecka 1-24		
Antal respondenter (responsfrekvens %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95 % KI)	(44,72, 61,05)	(5,56, 21,29)
Minskning av erytrocyttransfusioner med 4 enheter/8 veckor, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Genomsnittlig hemoglobinökning med $\geq 1,5$ g/dl under 8 veckor, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Vecka 1-48		
Antal respondenter (responsfrekvens %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95 % KI)	(50,59, 66,71)	(9,43, 27,47)
Minskning av erytrocyttransfusioner med 4 enheter/8 veckor, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Genomsnittlig hemoglobinökning med $\geq 1,5$ g/dl under 8 veckor, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Medelvärdesförändring från baslinjen i medelvärdesserumferritin med beräkning per baslinje (ITT-population)		
Medelvärdesförändring från baslinjen i medelvärdesserumferritin i genomsnitt över vecka 9 till 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b		
LS-medelvärde (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95 % KI för LS-medelvärde	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Behandlingsjämförelse (luspatercept jämfört med placebo)^c		
LS-medelvärdeskillnad (SE)	-180,1 (65,81)	
95 % KI för LS-medelvärdeskillnad	-309,8, -50,4	

^a mHI-E = modifierad hematologisk förbättring – erytroid (modified Haematological Improvement – Erythroid). Andelen patienter som uppfyller HI-E-kriterierna enligt kriterierna från International Working Group (IWG) 2006 förblev densamma under en sammanhängande 56-dagarsperiod under den angivna behandlingsperioden. För patienter med en erytrocyttransfusionsbörda vid baslinjen på ≥ 4 enheter/8 veckor definierades mHI-E som en minskning av erytrocyttransfusioner med minst 4 enheter/8 veckor. För patienter med erytrocyttransfusionsbörda vid baslinjen på < 4 enheter/8 veckor definierades mHI-E som en genomsnittlig ökning av Hb på $\geq 1,5$ g/dl under 8 veckor i frånvaro av erytrocyttransfusioner.

^bOm en patient inte hade ett serumferritinvärde inom det angivna intervallet efter baslinjen, beräknas serumferritinet från basvärdet.

^cAnalys av kovarians användes för att jämföra behandlingsskillnaden mellan grupper (inklusive nominellt p-värde), med förändringen i serumferritin som beroende variabel, behandlingsgrupp (2 nivåer) som en faktor och serumferritinvärde vid baslinjen som kovariater, stratifierat med genomsnittligt erytrocyttransfusionsbehov (≥ 6 enheter jämfört med < 6 enheter av erytrocyter per 8 veckor) och IPSS-R vid baslinjen (mycket låg eller låg jämfört med medel).

Medianvaraktighet för den längsta erytrocyttransfusions-oberoende perioden (RBC-TI-perioden) bland respondenter i behandlingsarmen med luspatercept var 30,6 veckor.

62,1 % (36/58) av respondenterna på luspatercept som uppnådde RBC-TI ≥ 8 veckor från vecka 1-24 hade två eller fler episoder med RBC-TI vid tidpunkten för analysen.

β -talassemi

Effekten och säkerheten av luspatercept utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), hos vuxna patienter med β -talassemi-associerad anemi som kräver erytrocyttransfusioner (6-20 erytrocytenheter/24 veckor) utan någon transfusionsfri period > 35 dagar under den perioden.

Patienter i både luspatercept- och placeboarmarna behandlades under minst 48 veckor och upp till 96 veckor. Efter avblindning kunde patienter som fick placebo gå över till luspatercept.

Totalt 336 patienter randomiserades till att få luspatercept 1,0 mg/kg (n=224) eller placebo (n=112) subkutant var tredje vecka. Dostitrering till 1,25 mg/kg var tillåtet. Dosen kunde fördröjas eller minskas beroende på Hb-nivån. Alla patienter var berättigade till bästa stödjande vård, vilket omfattade erytrocyttransfusioner, järnkelerande medel, användning av antibiotika, antiviral och antimykotisk behandling samt näringstillskott, efter behov. Studien uteslöt patienter med hemoglobin S/ β -talassemi eller alfa-talassemi (α -talassemi) eller som hade stora organskador (leversjukdom, hjärtsjukdom, lungsjukdom, njurinsufficiens). Patienter med nyligen genomgången DVT eller stroke eller som nyligen använt ESA, immunsuppressiva medel eller hydroxikarbamidbehandling uteslöts också. De främsta sjukdomsegenskaperna vid baslinjen hos patienter med β -talassemi i ACE-536-B-THAL-001 visas i tabell 6.

Tabell 7. Sjukdomsegenskaperna vid baslinjen hos patienter med β -talassemi i ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (n=224)	Placebo (n=112)
Demografi		
Ålder (år) Median (min, max)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Ålderskategorier, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 till ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Kön, n (%)		
Man	92 (41,1)	49 (43,8)
Kvinna	132 (58,9)	63 (56,3)
Rastillhörighet, n (%)		
Asiatisk	81 (36,2)	36 (32,1)
Svart	1 (0,4)	0
Vit	122 (54,5)	60 (53,6)
Inte insamlat eller rapporterat	5 (2,2)	5 (4,5)
Övriga	15 (6,7)	11 (9,8)
Sjukdomsegenskaper		
Tröskelvärde för Hb för transfusion^a, 12 veckors inkörning (g/dl) Median (min, max)	9,30 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
Transfusionsbörda vid baslinjen 12 veckor Median (min, max) (enheter/12 veckor) (Vecka -12 till Dag 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Genmutationsgruppering för β-talassemi, n (%)		
β 0/ β 0	68 (30,4)	35 (31,3)
Icke- β 0/ β 0	155 (69,2)	77 (68,8)
Saknade ^b	1 (0,4)	0

^aTröskelvärdet 12 veckor före transfusion definierades som genomsnittet av alla dokumenterade Hb-värden före transfusion för en patient under 12 veckor före Cykel 1, Dag 1.

^bKategorin "Saknade" omfattar patienter i populationen som inte hade några resultat för de listade parametrarna.

Studien avblindades för analyser när alla patienter hade fått minst 48 veckors behandling eller avbrutit behandling.

Effektresultaten sammanfattas nedan.

Tabell 8. Effektergebnat hos patienter med β -talassemi i ACE-536-B-THAL-001

Resultatmätt	Luspatercept (n=224)	Placebo (n=112)
≥ 33 % minskning från baslinjen i erytrocyttransfusionsbörda med en minskning på minst 2 enheter under 12 på varandra följande veckor jämfört med 12-veckorsintervallt före behandling		
Primärt resultatmätt – Vecka 13-24	48 (21,4)	5 (4,5)
Skillnad i proportioner (95 % KI) ^a	17,0 (10,4, 23,6)	
p-värde ^b	< 0,0001	
Vecka 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Skillnad i proportioner (95 % KI) ^a	16,1 (9,8, 22,3)	
p-värde ^b	< 0,0001	
≥ 50 % minskning från baslinjen i erytrocyttransfusionsbörda med en minskning på minst 2 enheter under 12 på varandra följande veckor jämfört med 12-veckorsintervallt före behandling		
Vecka 13-24	17 (7,6)	2 (1,8)
Skillnad i proportioner (95 % KI) ^a	5,8 (1,6, 10,1)	
p-värde ^b	0,0303	
Vecka 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Skillnad i proportioner (95 % KI) ^a	9,4 (5,0, 13,7)	
p-värde ^b	0,0017	

KI: konfidensintervall.

^a Skillnad i proportioner (luspatercept + BSC - placebo + BSC) och 95% KI beräknade från det ovillkorliga exakta testet.

^b P-värde från Cochran Mantel-Haenszel-test stratifierat av den geografiska regionen.

Förklarande resultat

Tabell 9. Förklarande resultat hos patienter med β -talassemi i ACE-536-B-THAL-001

Resultatmätt	Luspatercept (n=224)	Placebo (n=112)
≥ 33 % minskning från baslinjen i erytrocyttransfusionsbörda med en minskning på minst 2 enheter under 12 på varandra följande veckor jämfört med 12-veckors intervallt före behandling		
Alla på varandra följande 12 veckor*	158 (70,5)	33 (29,5)
Skillnad i proportioner (95 % KI) ^a	41,1 (30,7, 51,4)	
Alla på varandra följande 24 veckor*	92 (41,1)	3 (2,7)
Skillnad i proportioner (95 % KI) ^a	38,4 (31,3, 45,5)	
≥ 50 % minskning från baslinjen i erytrocyttransfusionsbörda med en minskning på minst 2 enheter under 12 på varandra följande veckor jämfört med 12-veckors intervallt före behandling		
Alla på varandra följande 12 veckor*	90 (40,2)	7 (6,3)
Skillnad i proportioner (95 % KI) ^a	33,9 (26,1, 41,8)	
Alla på varandra följande 24 veckor*	37 (16,5)	1 (0,9)
Skillnad i proportioner (95 % KI) ^a	15,6 (10,5, 20,8)	

Resultatmått	Luspatercept (n=224)	Placebo (n=112)
Medelvärdesförändring i transfusionsbörda från baslinjen (erytrocytenheter/48 veckor), enligt minsta kvadratmetoden (LS)		
Vecka 1 till vecka 48		
LS-medelvärde	-4,67	+1,16
LS-medelvärdeskillnad(luspatercept-placebo) (95 % KI) ^b	-5,83 (-7,01, -4,6)	
Vecka 49 till vecka 96		
LS-medelvärde	-5,66	+2,19
LS-medelvärdeskillnad (luspatercept-placebo) (95 % KI) ^b	-7,84 (-14,44, -1,25)	

KI: konfidensintervall.

^a Skillnad i proportioner (luspatercept + BSC – placebo + BSC) och 95-procentiga konfidensintervall beräknade utifrån det oivillkorliga exakttestet (unconditional exact test).

^b Uppskattningarna är baserade på ANCOVA-modellen med geografisk region och transfusionsbörda vid baslinjen som kovariater

En minskning av genomsnittliga serumferritinnivåer observerades från baslinjen i luspaterceptarmen jämfört med en ökning i placeboarmen i vecka 48 (-233,51 µg/l jämfört med +114,28 µg/l) vilket ledde till en genomsnittlig behandlingsskillnad, enligt minsta kvadratmetoden, på -347,8 µg/l och p<0,0001 (95 % KI: -516,95, -178,65).

80,4 % (127/158) av luspatercept-responderer som uppnådde minst en 33 % minskning av transfusionsbörda under något sammanhängande 12-veckorsintervall uppnådde 2 eller fler episoder med respons vid tidpunkten för analysen.

Pediatrik population

Myelodysplastiska syndrom

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Reblozyl för alla undergrupper av den pediatrika populationen med myelodysplastiska syndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

β-talassemi

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Reblozyl för en eller flera grupper av den pediatrika populationen äldre än 6 månader med β-talassemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga och patienter absorberas luspatercept långsamt efter subkutan administrering, och C_{max} i serum observeras ofta ca sju dagar efter given dos för alla dosnivåer.

Populationsfarmakokinetisk analys tyder på att absorptionen av luspatercept i cirkulationen är linjär över de dosintervall som studerats och att absorptionen inte påverkas av injektionsplats (överarmen, låret eller buken) i någon betydande grad. Interindividuella variationer i AUC var cirka 38 % hos patienter med MDS och 36 procent hos patienter med β-talassemi.

Distribution

Vid de rekommenderade doserna var den skenbara distributionsvolymen 9,68 l för patienter med MDS och 7,08 l för patienter med β-talassemi. Den lilla distributionsvolymen antyder att luspatercept huvudsakligen begränsas till extracellulära vätskor, vilket överensstämmer med dess stora molekylmassa.

Metabolism

Luspatercept förväntas kataboliseras till aminosyror genom generell proteinnedbrytningsprocess.

Eliminering

Luspatercept förväntas inte utsöndras i urin på grund av dess stora molekylmassa, vilken ligger över storleksgränsen för glomerulär filtration. Vid de rekommenderade doserna var skenbar totalclearance 0,516 l/dag för patienter med MDS och 0,437 l/dag för β -talassemi. Den genomsnittliga halveringstiden i serum var cirka 13 dagar för patienter med MDS och 11 dagar för patienter med β -talassemi.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ökningen av C_{max} och AUC för luspatercept i serum är ungefär proportionell med dosökningar från 0,125 till 1,75 mg/kg. Luspatercept-clearance var oberoende av dos och tidpunkt.

Vid administrering var tredje vecka uppnås steady state i serum efter 3 doser, med ett ackumulationsratio på cirka 1,5.

Hemoglobinrespons

Hos patienter som fick < 4 enheter erytrocyttransfusioner inom åtta veckor före studien, ökade Hb inom sju dagar efter påbörjad behandling och ökningen korrelerar med tiden för att nå C_{max} för luspatercept. Den största genomsnittliga Hb-ökningen observerades efter den första givna dosen, och ytterligare mindre ökning observerades efter påföljande doser. Hb-nivåer återgick till baslinjevärde cirka sex till åtta veckor efter den sista givna dosen (0,6 till 1,75 mg/kg). Ökad exponering för luspatercept i serum (AUC) var förenat med större Hb-ökning hos patienter med MDS eller β -talassemi.

Särskilda populationer

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys för luspatercept omfattade patienter i åldrarna 18 till 95 år, med en medianålder på 72 år för patienter med MDS och 32 år för patienter med β -talassemi. Ingen kliniskt signifikant skillnad i AUC eller clearance sågs mellan åldersgrupper (< 65, 65-74, och \geq 75 år för patienter med MDS; 18-23, 24-31, 32-41, och 42-66 år för patienter med β -talassemi).

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetisk analys för luspatercept omfattade patienter med normal leverfunktion (BIL, ALAT och ASAT \leq ULN; n = 207), lindrigt nedsatt leverfunktion (BIL > 1 – 1,5 x ULN, och ALAT eller ASAT > ULN; n = 160), måttligt nedsatt leverfunktion (BIL > 1,5 – 3 x ULN, alla ALAT eller ASAT; N = 138) eller svårt nedsatt leverfunktion (BIL > 3 x ULN, alla ALAT eller ASAT; n = 40) enligt nationella cancerinstitutets (National Cancer Institute) kriterier för nedsatt leverfunktion. Effekter av leverfunktionskategorier, förhöjda leverenzym (ALAT eller ASAT, upp till 3 x ULN) och förhöjt totalt BIL (4 – 246 μ mol/l) på luspaterceptclearance observerades inte. Ingen kliniskt signifikant skillnad i genomsnittlig steady state av C_{max} och AUC hittades mellan leverfunktionsgrupper. Farmakokinetiska data är otillräckliga för patienter med leverenzym (ALAT eller ASAT) \geq 3 x ULN.

Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetisk analys för luspatercept omfattade patienter med normal njurfunktion (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n = 315), lindrigt nedsatt njurfunktion (eGFR 60 till 89 ml/min/1,73 m²; n = 171) eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30 till 59 ml/min/1,73 m²; n = 59). Ingen kliniskt signifikant skillnad i genomsnittlig C_{max} och AUC vid steady state hittades mellan njurfunktionsgrupper. Farmakokinetiska data är inte tillgängliga för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) eller njursjukdom i slutstadiet.

Andra relaterade faktorer

Följande populationsegenskaper har inte någon kliniskt signifikant effekt på luspatercepts AUC eller clearance: kön och ras (asiatisk jämfört med vit).

Följande sjukdom vid baslinjen hade ingen kliniskt signifikant effekt på luspatereceptclearance: serumkoncentration av erythropoetin, erytrocyttransfusionsbörda, MDS med ringsideroblaster, genotyp för β -talassemi ($\beta 0/\beta 0$ jämfört med icke- $\beta 0/\beta 0$) och splenektomi.

Distributionsvolymen och clearance för luspaterecept ökade med ökad kroppsvikt, vilket stödjer en doseringsregim som är baserad på kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid enkeldos och upprepad dos

Efter upprepad administrering av luspaterecept hos råtta sågs följande toxiciteter: membranproliferativ glomerulonefrit; stockning, nekros och/eller mineralisering av binjurarna; hepatocellulär vakuolation och nekros; mineralisering av körteldelen av magsäcken; och minskade hjärt- och lungvikter utan tillhörande histologiska fynd. En klinisk observation av svullna bakben/fötter noterades i flera studier på råtta och kanin (inklusive studier på unga (juvenila) djur och studier på reproduktionstoxicitet). Hos en ung råtta var detta histopatologiskt relaterat till ny skelettbildning, fibros och inflammation. Membranproliferativ glomerulonefrit observerades också hos apor. Ytterligare toxiciteter hos apor omfattade: vaskulär degenerering och inflammatoriska infiltrat i plexus choroideus.

Under en sex månader lång toxicitetsstudie, den studie med apor som pågick längst, var NOAEL (no-observed-adverse-effect level) 0,3 mg/kg (0,3-faldigt den kliniska exponeringen med 1,75 mg/kg var tredje vecka). Ingen NOAEL identifierades hos råtta och LOAEL (lowest-observed-adverse-effect-level) i den tre månader långa studien med råttor var 1 mg/kg (0,9-faldigt den kliniska exponeringen med 1,75 mg/kg var tredje vecka).

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Varken karcinogenicitets- eller mutagenicitetsstudier med luspaterecept har utförts. Hematologiska maligniteter observerades i 3 av 44 råttor som undersöktes i gruppen med den högsta dosen (10 mg/kg) i den definitiva toxicitetsstudien hos unga djur. Förekomst av dessa tumörer hos unga djur är ovanligt och en koppling till luspatereceptbehandlingen kan inte uteslutas. Dosen 10 mg/kg, där tumörer observerades, motsvarar en exponering cirka 4 gånger större än uppskattad exponering vid en klinisk dos på 1.75 mg/kg var tredje vecka.

Inga andra proliferativa eller förneoplastiska lesioner, som kan hänföras till luspaterecept, har observerats hos några arter i andra prekliniska studier som utförts med luspaterecept, inklusive 6-månadersstudien med apor.

Fertilitet

I en fertilitetsstudie hos råtta minskade det genomsnittliga antalet gulkroppar, implantationer och livskraftiga embryon hos honor, vid administrering av luspatereceptdoser högre än den för närvarande rekommenderade högsta dosen för människa. Inga sådana effekter observerades när exponeringen hos djur var 1,5 gånger högre än klinisk exponering. Effekter på fertilitet hos råtthonor var reversibel efter en 14 veckor lång återhämningsperiod.

Administrering av luspaterecept till hanrättor, vid doser högre än den för närvarande rekommenderade högsta dosen för människa, gav inga biverkningar med avseende på de manliga fortplantningsorganen eller djurens förmåga att para sig och producera livskraftiga embryon. Den högsta dos som testades hos hanrättor motsvarade en exponering som var ungefär sju gånger högre än klinisk exponering.

Embryofetal utveckling

Embryofetala utvecklingstoxikologiska studier (dosbestämmande och definitiva studier) utfördes på dräktiga råttor och kaniner. I de definitiva studierna administrerades doser på upp till 30 mg/kg eller 40 mg/kg varje vecka två gånger under perioden för organogenes. Luspaterecept var ett selektivt utvecklingstoxiskt ämne (moderdjuret påverkas inte; fostret påverkas) hos råtta och ett toxiskt ämne för modern och utvecklingstoxiskt för fostret (kaninhona och foster påverkas) hos kanin. Embryofetala effekter observerades hos båda arter och omfattade en minskning i antalet levande foster och fostrens

kroppsvikter, ökning av resorption, postimplantationsförluster och skelettvariationer, och hos kaninfoster, även missbildningar av revben och ryggrad. Hos båda arter observerades effekter av luspatercept i embryofetala utvecklingsstudier vid den lägsta dosen som testades, 5 mg/kg, vilket motsvarar en uppskattad exponering hos råtta och kanin som är cirka 2,7 respektive 5,5 gånger högre än den uppskattade kliniska exponeringen.

Pre- och postnatal utveckling

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie, med dosnivåer på 3, 10 eller 30 mg/kg, administrerat en gång varannan vecka från gestationsdag (GD) 6 till postnatal dag (PND) 20, bestod de oönskade fynden vid alla doser av lägre kroppsvikt hos F₁-ungar av båda könen vid födseln, under hela amningsperioden, och efter avvänjning (PND 28); lägre kroppsvikter under den tidiga förparningsperioden (vecka 1 och 2) hos F₁-honor (ogynnsamt endast vid 30 mg/kg kroppsvikt) och lägre kroppsvikter hos F₁-hanar före parning, under parning och efter parningen samt mikroskopiska njurfynd hos F₁-ungar. Dessutom omfattade fynden fördröjd manlig könsmognad vid doserna 10 och 30 mg/kg. Fördröjningen i tillväxt och de oönskade njurfynden i F₁-generationen, uteslöt bestämning av NOAEL för generell toxicitet och utvecklingstoxicitet hos F₁. Det förekom emellertid ingen effekt på beteendemässiga index, fertilitet eller reproduktionsparametrar vid någon dos hos någondera av könen, varvid NOAEL ansågs vara dosen 30 mg/kg med avseende på beteendemässiga bedömningar, fertilitet och reproduktionsfunktion hos F₁-djur. Luspatercept passerar moderkakan hos dräktiga råttor och kaniner samt utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Juvenil toxicitet

I en studie på unga råttor administrerades luspatercept från postnatal dag (PND) 7 till PND 91 med 0, 1, 3 eller 10 mg/kg. Många av de fynd som setts i toxicitetsstudier med upprepade doser hos vuxna råttor sågs även hos unga råttor. Dessa fynd omfattade glomerulonefrit i njuren; blödning/stockning, nekros och mineralisering i binjuren; mineralisering av magsäckens slemhinna; lägre hjärtvikter; och svullna bakben/fötter. Luspatercept-relaterade fynd som är unika för unga råttor omfattade tubulär atrofi/hypoplasi av den inre njurmärgen, fördröjningar av genomsnittsålder för sexuell mognad hos hanar, effekter på fortplantningsförmåga (lägre parningsindex) och minskningar av benmineraldensitet hos både han- och honråttor. Effekterna på fortplantningsförmåga observerades efter en återhämningsperiod längre än tre månader vilket antyder en permanent effekt. Även om reversibiliteten för den tubulära atrofin/hypoplasin inte undersöktes anses dessa effekter vara irreversibla. Biverkningar på njurar och reproduktionssystemet observerades vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer och vid den lägsta testade dosen och därmed fastställdes inte NOAEL. Hematologiska maligniteter observerades dessutom hos 3 av 44 råttor som undersöktes i gruppen med den högsta dosen (10 mg/kg). Dessa fynd anses alla utgöra potentiella risker i en pediatrik population.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (E330)
Natriumcitrat (E331)
Polysorbat 80
Sackaros
Saltsyra (för justering av pH)
Natriumhydroxid (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter beredning

Vid förvaring i originalförpackningen har kemisk och fysikalisk stabilitet för det beredda läkemedlet påvisats i upp till åtta timmar vid rumstemperatur ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller i upp till 24 timmar vid $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förhållanden före användning användarens ansvar och ska inte överskrida 24 timmar vid $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Beredd lösning får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Reblozyl 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning

3 ml injektionsflaska av glas (typ I) med en hydrofob inre beläggning, försluten med gummipropp av brombutyl och en aluminiumförsegling med en gul snäppkapsyl i polypropen.

Reblozyl 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning

3 ml injektionsflaska av glas (typ I) med en hydrofob inre beläggning, försluten med gummipropp av brombutyl och en aluminiumförsegling med en orange snäppkapsyl i polypropen.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Reblozyl måste beredas försiktigt före administrering. Aggressiv skakning ska undvikas.

Beredning av produkten

Reblozyl levereras som ett frystorkat pulver för beredning före användning. Endast sterilt vatten för injektion ska användas vid beredning av Reblozyl.

Lämpligt antal injektionsflaskor med Reblozyl ska beredas för att uppnå önskad dos. En spruta med lämplig gradering måste användas för beredning för att säkerställa korrekt dosering.

Följande steg ska följas för beredning:

1. Ta av det färgade locket från injektionsflaskan och torka av toppen med alkoholservett.
2. Reblozyl 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Tillsätt 0,68 ml vatten för injektion i injektionsflaskan med en korrekt graderad spruta med nål och sikta flödet över det frystorkade pulvret. Låt stå i en minut. Varje 25 mg injektionsflaska med en enkeldos kommer att ge minst 0,5 ml med 50 mg/ml luspatercept.

Reblozyl 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Tillsätt 1,6 ml vatten för injektion i injektionsflaskan med en korrekt graderad spruta med nål och sikta flödet över det frystorkade pulvret. Låt stå i en minut. Varje 75 mg injektionsflaska med en enkeldos kommer att ge minst 1,5 ml med 50 mg/ml luspatercept.

3. Kassera nålen och sprutan som använts för beredning. Använd dem inte för subkutan injektion.
4. Snurra lätt på injektionsflaskan med en cirkelrörelse i ungefär 30 sekunder. Sluta snurra och låt injektionsflaskan stå i en upprätt position i 30 sekunder.
5. Inspektera injektionsflaskan för att upptäcka oupplöst pulver i lösningen. Om oupplöst pulver observeras, upprepa steg 4 tills pulvret är helt upplöst.
6. Vänd på injektionsflaskan och snurra försiktigt i upp-och-nedvänt läge i 30 sekunder. Placera åter injektionsflaskan i upprätt läge och låt den stå i 30 sekunder.
7. Upprepa steg 6 ytterligare sju gånger för att säkerställa fullständig upplösning av materialet på sidorna av injektionsflaskan.
8. Inspektera den beredda lösningen visuellt före administrering. När den är korrekt blandad är den beredda lösningen med Reblozyl en färglös till svagt gul, genomskinlig till lätt opalescent lösning som är fri från synliga främmande partiklar. Använd inte om oupplöst produkt eller främmande partiklar observeras.
9. Om den beredda lösningen inte används omedelbart, se avsnitt 6.3 för förvaringsanvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in inom den tid som överenskommit med CHMP.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännande för försäljning måste komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format, däribland informationsmaterial, distributionssystem och eventuella andra aspekter av programmet med den nationella behöriga myndigheten, innan lansering av Reblozyl i varje medlemsland.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska i varje medlemsland där Reblozyl marknadsförs se till att alla vårdgivare som avser att förskriva Reblozyl förses med ett informationspaket för vårdgivare som innehåller följande:

1. Information om var man finner senaste SmPC;
2. Checklista för vårdgivare;
3. Patientkort (endast för kvinnor i fertil ålder).

Checklistan för vårdgivare ska användas innan behandling påbörjas, vid varje administrering, och därefter med jämna mellanrum under uppföljningen. Checklistan för vårdgivare ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Information om studier på djur som visar luspaterceptisk reproduktiv och embryo-fetal toxicitet och är därför kontraindicerat under graviditet.
- Påminnelse om att luspatercept är kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder effektivt preventivmedel.
- Behov av att ge råd innan behandlingsstart och regelbundet därefter angående den potentiella teratogena risken för luspatercept och nödvändiga åtgärder för att minimera denna risk.
- Ett graviditetstest måste utföras och negativa resultat verifieras av förskrivaren innan behandlingen påbörjas. Det måste upprepas i lämpliga intervall.
- Patienter måste använda mycket effektivt preventivmedel under behandlingen med luspatercept.
- Under behandling får kvinnor inte bli gravida. Om en kvinna blir gravid eller vill bli gravid ska behandlingen med luspatercept avbrytas. Kvinnor i fertil ålder måste använda mycket effektivt preventivmedel under behandling med luspatercept och i minst 3 månader efter avslutad behandling med luspatercept.
- Behov av rådgivning vid graviditet och utvärdering av resultatet av graviditeten.
- Om en graviditet inträffar under behandlingen eller inom 3 månader efter avslutad behandling med luspatercept, ska patienten påminnas om att detta ska rapporteras till vårdpersonal, nationell behörig myndighet och/eller Celgene genom att via den lokala e-postadressen eller genom att besöka URL:n som tillhandahålls i materialet, oavsett observerade ogynnsamma resultat.

Patientkort (endast för kvinnor i fertil ålder)

Patientkortet ska ges till kvinnor i fertil ålder när behandlingen påbörjas. Vårdgivaren måste begära att kvinnor i fertil ålder bekräftar om de har patientkortet innan varje efterföljande administrering och ge dem ytterligare kort vid behov. Patientkortet ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Behovet av ett negativt graviditetstestresultat innan behandling med luspatercept påbörjas hos kvinnor i fertil ålder.
- Behovet av att kvinnor i fertil ålder använder minst en mycket effektiv preventivmetod under behandling med luspatercept och i minst 3 månader efter avslutad behandling.
- Behovet av att rapportera varje misstänkt eller bekräftad graviditet till läkaren som inträffar under och tre månader efter avslutad behandling.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Reblozyl 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
luspatercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 25 mg luspatercept. Efter beredning innehåller varje ml lösning 50 mg luspatercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), polysorbat 80, sackaros, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1452/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

REBLOZYL 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Reblozyl 25 mg pulver till injektionsvätska
luspatercept
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Reblozyl 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning
luspatercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 75 mg luspatercept. Efter beredning innehåller varje ml lösning 50 mg luspatercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), polysorbat 80, sackaros, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1452/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

REBLOZYL 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Reblozyl 75 mg pulver till injektionsvätska
luspatercept
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Reblozyl 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning Reblozyl 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning luspatercept

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Reblozyl är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Reblozyl
3. Hur du använder Reblozyl
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Reblozyl ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Reblozyl är och vad det används för

Reblozyl innehåller den aktiva substansen luspatercept. Det används för:

Myelodysplastiska syndrom

Myelodysplastiska syndrom (MDS) är ett samlingsnamn för flera olika blod- och benmärgsrubbningar.

- Röda blodkroppar blir onormala och utvecklas inte på rätt sätt.
- Patienter kan få ett antal tecken och symtom, inklusive ett lågt antal röda blodkroppar (anemi), och kan behöva transfusioner av röda blodkroppar. Reblozyl används hos vuxna som behöver transfusioner av röda blodkroppar på grund av MDS. Det används till vuxna som redan har fått eller inte kan få behandlingar med erytropoietin.

Beta-talassemi

β -talassemi är en blodsjukdom som förs vidare via gener.

- Sjukdomen påverkar produktionen av hemoglobin.
- Patienter kan få ett antal tecken och symtom som till exempel ett lågt antal röda blodkroppar (anemi) och kan behöva transfusioner av röda blodkroppar.

Reblozyl används hos vuxna med β -talassemi som behöver transfusioner av röda blodkroppar.

Hur Reblozyl fungerar

Reblozyl förbättrar kroppens förmåga att producera röda blodkroppar. Röda blodkroppar innehåller hemoglobin, som är ett protein som transporterar syre genom hela kroppen. Allt eftersom kroppen producerar mer röda blodkroppar ökar hemoglobinnivåerna.

Behandling med Reblozyl minskar behovet av transfusioner av röda blodkroppar.

- Regelbundna blodtransfusioner kan orsaka onormalt höga koncentrationer av järn i blodet och i olika organ i kroppen. Detta kan vara skadligt över tid.

2. Vad du behöver veta innan du använder Reblozyl

Använd inte Reblozyl

- om du är allergisk mot luspatercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid (se avsnitt om graviditet)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder detta läkemedel om:

- du har β -talassemi och du har fått mjälten borttagen. Du kan löpa högre risk att få en blodpropp. Din läkare kommer att prata med dig om andra eventuella riskfaktorer som kan öka din risk – dessa omfattar:
 - hormonersättningsbehandling eller
 - en tidigare blodproppDin läkare kan vidta förebyggande åtgärder eller använda läkemedel för att minska risken att du får en blodpropp.
- du någon gång har haft högt blodtryck – detta då Reblozyl kan öka blodtrycket. Ditt blodtryck kommer att kontrolleras innan du får Reblozyl och under behandlingen.

Rutintester

Du kommer att få lämna ett blodprov före varje dos av detta läkemedel. Detta beror på att din läkare behöver se till att ditt hemoglobinvärde är lämpligt för att du ska kunna få behandling.

Om du har njurproblem kan din läkare utföra ytterligare tester.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Reblozyl

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet

- Använd inte detta läkemedel under graviditet eller under minst 3 månader innan du blir gravid. Reblozyl kan skada ditt ofödda barn.
- Din läkare kommer att ordna med ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen.
- Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Amning

- Amma inte medan du använder detta läkemedel eller under 3 månader efter din sista dos. Det är okänt om läkemedlet passerar över i moderns bröstmjök.

Preventivmedel

- Du ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med Reblozyl och under minst 3 månader efter din sista dos.

Tala med din läkare om vilka preventivmedel som kan vara lämpliga för dig under behandlingen med detta läkemedel.

Fertilitet

Om du är kvinna kan detta läkemedel orsaka fertilitetsproblem. Det kan påverka din förmåga att få barn. Be din läkare om råd innan du använder läkemedlet.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig trött, yr eller svimfärdig när du använder Reblozyl. Om detta inträffar, ska du kontakta din läkare omedelbart och undvika att framföra fordon eller använda verktyg eller maskiner.

Reblozyl innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Reblozyl

Innan du får detta läkemedel kommer din läkare att ha tagit blodprover och fastställt att du behöver Reblozyl.

Reblozyl ges via en injektion under huden (subkutan).

Hur mycket kommer du att ges

Dosen baseras på hur mycket du väger – i kilogram. Injektionerna kommer att ges av en läkare, sjuksköterska eller annan sjukvårdspersonal.

- Rekommenderad startdos är 1,0 mg för varje kilo kroppsvikt.
- Dosen ska ges en gång var tredje vecka.
- Din läkare kommer att kontrollera dina framsteg och kan ändra dosen vid behov.

Din läkare kommer att övervaka ditt blodtryck under tiden som du använder Reblozyl.

Myelodysplastiska syndrom

Den maximala enkeldosen är 1,75 mg för varje kilo kroppsvikt.

Beta-talassemi

Den maximala enkeldosen är 1,25 mg för varje kilo kroppsvikt.

Om du missar en dos

Om du missar en injektion med Reblozyl, eller ett besök skjuts upp, kommer du att få en injektion med Reblozyl så snart som möjligt. Sedan kommer din dos att fortsätta som ordinerat – med minst 3 veckor mellan doserna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkaren om du märker något av följande:

- gång- eller talsvårigheter, yrsel, förlust av balans och koordination, domningar eller förlamning i ansikte, ben eller arm (ofta på ena sidan av kroppen), dimsyn. Dessa kan alla vara symtom på en stroke.
- blodproppar
- svullnad i området runt ögonen, ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg
- allergiska reaktioner
- hudutslag

Andra biverkningar omfattar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- nedre luftvägsinfektion

- svårigheter att andas eller andfäddhet
- urinvägsinfektion
- yrsel, huvudvärk
- diarré, illamående
- rygg-, led- eller skelettsmärta
- känna sig trött eller svag

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- influensasymtom
- svimning, känsla av att allt snurrar
- högt blodtryck utan några symtom eller med huvudvärk
- rodnad, sveda och smärta vid injektionsstället (reaktioner på injektionsstället)
- hög nivå av urinsyra i blodet (visat genom tester)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Reblozyl ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före det utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter öppnande och beredning av Reblozyl, ska injektionsvätskan användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, kan det beredda läkemedlet i sin originalförpackning förvaras i upp till 8 timmar vid rumstemperatur (≤ 25 °C) eller i upp till 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Beredd lösning får ej frysas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är luspatercept. Varje injektionsflaska innehåller 25 mg eller 75 mg luspatercept. Efter beredning innehåller varje ml lösning 50 mg luspatercept.
- Övriga hjälpämnen är citronsyramonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), polysorbat 80, sackaros, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Reblozyl är ett vitt till benvitt pulver till injektionsvätska, lösning. Reblozyl levereras i injektionsflaskor av glas som innehåller 25 mg eller 75 mg luspatercept.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och lotnummer dokumenteras tydligt.

Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.

Förvaring av produkten*Oppnad injektionsflaska*

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Beredd lösning

Vid förvaring i originalförpackningen har kemisk och fysikalisk stabilitet för det beredda läkemedlet påvisats i upp till åtta timmar vid rumstemperatur (≤ 25 °C) eller i upp till 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Ur en mikrobiologisk synvinkel skall läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar och ska inte överskrida 24 timmar vid 2 °C - 8 °C.

Beredd lösning får ej frysas.

Dosberäkningar

Den totala dosen, enligt patientens vikt (kg), kan beräknas enligt följande:

Total dos (mg) = Dos (mg) x patientens vikt (kg) var tredje vecka.

Beredningsanvisningar

Reblozyl levereras som ett frystorkat pulver som ska beredas med vatten för injektion. En spruta med lämplig gradering måste användas för beredning för att säkerställa korrekt dosering. Se tabell 1.

Tabell 1. Beredningstabell för Reblozyl

Styrka	Volym vatten för injektion som krävs för beredning	Koncentration efter beredning (nominellt värde)
25 mg injektionsflaska	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg injektionsflaska	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Ta av det färgade locket från injektionsflaskan och torka av toppen med en alkoholservett.
2. Tillsätt vatten för injektion i injektionsflaskan med en korrekt graderad spruta med nål och sikta flödet över det frystorkade pulvret. Låt stå i en minut.
3. Kassera nålen och sprutan som använts för beredning. Använd dem inte för subkutan injektion.
4. Snurra lätt på injektionsflaskan i en cirkelrörelse i ungefär 30 sekunder. Sluta snurra och låt injektionsflaskan stå i en upprätt position i 30 sekunder.
5. Inspektera injektionsflaskan för att upptäcka oupplost pulver i lösningen. Om oupplost pulver observeras, upprepa steg 4 tills pulvret är helt upplöst.
6. Vänd på injektionsflaskan och snurra försiktigt i upp-och-nedvänt läge i 30 sekunder. Placera åter injektionsflaskan i upprätt läge och låt den stå i 30 sekunder.
7. Upprepa steg 6 ytterligare sju gånger för att säkerställa fullständig upplösning av materialet på sidorna av injektionsflaskan.
8. Inspektera den beredda lösningen visuellt före administrering. När den är ordentligt blandad är den beredda lösningen med Reblozyl en färglös till svagt gul, genomskinlig till lätt opalescent lösning som är fri från synliga främmande partiklar. Använd inte om oupplost produkt eller främmande partiklar observeras.
9. Om den beredda lösningen inte används omedelbart, se avsnittet om *Förvaring av produkten* ovan.

Administreringssätt

Om den beredda Reblozyl-lösningen har förvarats i kylskåp, ta ut den från kylan 15-30 minuter före injektion för att den ska uppnå rumstemperatur. Detta ger en mer behaglig injektion.

Den rekommenderade maximala volymen av läkemedel per injektionsställe är 1,2 ml. Om mer än 1,2 ml krävs, ska den totala volymen Reblozyl delas upp i separata liknande injektionsvolymmer och administreras på olika ställen. Bered lämpligt antal injektionsflaskor med Reblozyl för att uppnå önskad dos.

Injicera Reblozyl subkutant i överarmen, låret eller buken.

Om flera injektioner krävs, använd en ny spruta och nål för varje subkutan injektion. Kassera all oanvänd mängd. Administrera inte mer än en dos från en injektionsflaska.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.