BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

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. LÄKEMEDELSFORM

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 myelodysplastiskt syndrom (MDS) med mycket låg, låg och medelhög risk (se avsnitt 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling 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.

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

- *Myelodysplastiskt syndrom*

Det rekommenderade önskade Hb-intervallet är mellan 10 g/dl och 12 g/dl. Dosökning vid otillräcklig respons anges nedan.

Tabell 1: Dosökning vid otillräcklig respons

Vid dosnivån 1 mg/kg	**Dosökning**
Om en patient efter minst två på varandra följande doser med 1 mg/kg: • inte är erytrocyttransfusionsfri, eller • inte uppnår en Hb-nivå av ≥ 10 g/dl och Hb-ökningen är < 1 g/dl	• Dosen ska ökas till 1,33 mg/kg
Vid dosnivån 1,33 mg/kg	**Dosökning**
Om en patient efter minst två på varandra följande doser med 1,33 mg/kg: • inte är erytrocyttransfusionsfria, eller • inte uppnår en Hb-nivå av ≥ 10 g/dl och Hb-ökningen är < 1 g/dl	• Dosen ska 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 måltröskelvärdet med samtidig transfusion kan inte uteslutas.

Om en patient förlorar respons (d.v.s. transfusionsoberoende) ska dosen ökas med en dosnivå (se tabell 2).

- *Transfusionsberoende β-talassemi*

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 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 (se tabell 3).

- *Icke-transfusionsberoende β-talassemi*

Hos patienter som inte uppnår eller upprätthåller en respons, definierat som ≥ 1 g/dl-ökning i Hb från baslinjen före administrering, efter ≥ 2 på varandra följande doser (6 veckor) vid samma dosnivå (i frånvaro av transfusioner, dvs. minst 3 veckor efter den sista transfusionen), ska dosen ökas med en dosnivå (se tabell 3). Dosen ska inte överstiga den maximala dosen på 1,25 mg/kg var tredje vecka.

Öka till nästa dosnivå

Nedan beskrivs hur man ökar till nästa dosnivå baserat på nuvarande dos.

Tabell 2: Ökning till nästa dosnivå vid MDS

Nuvarande dos	**Ökad dos**
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabell 3: Ökning till nästa dosnivå vid β-talassemi

Nuvarande dos	Ökad dos
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Gäller endast vid icke-transfusionsberoende β-talassemi.

Dosminskning och dosfördröjning
I händelse av ökat Hb > 2 g/dl inom tre veckor utan transfusion jämfört med Hb-värdet vid den tidigare dosen, ska dosen Reblozyl minskas med en dosnivå.

Om Hb är ≥ 12 g/dl utan transfusion i minst tre veckor, ska dosen fördröjas tills Hb är ≤ 11 g/dl. Om det samtidigt förekommer en snabb ökning av Hb jämfört med Hb-värdet vid den tidigare dosen (> 2 g/dl inom tre veckor utan transfusion), ska en dosminskning ett steg nedåt övervägas efter dosfördröjningen.

Dosen ska inte minskas under 0,8 mg/kg vid MDS eller transfusionsberoende β-talassemi eller under 0,6 mg/kg vid icke-transfusionsberoende β-talassemi.

Nedan beskrivs hur man minskar dosen under behandling med luspatercept.

Tabell 4: Dosminskning vid MDS

Nuvarande dos	Minskad dos
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabell 5: Dosminskning vid β-talassemi

Nuvarande dos	Minskad dos
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Gäller endast vid icke-transfusionsberoende β-talassemi.

Dosändring på grund av biverkningar
Instruktioner om behandlingsavbrott eller dosändring vid luspaterceptbehandlingsrelaterade biverkningar finns i tabell 6.

Tabell 6: Instruktioner för dosmodifiering

Behandlingsrelaterade biverkningar*	Doseringsinstruktioner
Biverkningar av grad 2 (se avsnitt 4.8), inklusive hypertoni av grad 2 (se avsnitt 4.4 och 4.8)	• Avbryt behandlingen • Återuppta behandling med den tidigare dosen när biverkningen avtagit eller återgått till baslinjen
Hypertoni av grad ≥ 3 (se avsnitt 4.4 och 4.8)	• Avbryt behandlingen • Återuppta behandlingen med en minskad dos, enligt vägledningen för dosminskning, när blodtrycket är under kontroll

Behandlingsrelaterade biverkningar*	Doseringsinstruktioner
Andra ihållande biverkningar av grad ≥ 3 (se avsnitt 4.8)	• Avbryt behandlingen • Återuppta behandling med den tidigare dosen eller med en minskad dos, enligt vägledningen för dosminskning, när biverkningen avtagit eller återgått till baslinjen
Extramedullär hematopoes (EMH) som orsakar allvarliga komplikationer (se avsnitt 4.4 och 4.8)	• Avsluta behandlingen

* Grad 1: mild; grad 2: måttlig; grad 3: svår; grad 4: livshotande.

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 (se tabell 2 och tabell 3).

Utsättning
Reblozyl ska sättas ut om patienterna inte upplever minskad transfusionsbörda (för transfusionsberoende β-talassemipatienter) eller en ökning av Hb från baslinjen i frånvaro av transfusioner (för icke-transfusionsberoende β-talassemipatienter) eller en minskning av transfusionsbördan, inklusive ingen Hb-ökning från baslinjen (för MDS-patienter) 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). Begränsade data finns tillgängliga för patienter med β-talassemi ≥ 60 år.

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 eller måttligt nedsatt njurfunktion (individuell estimerad glomelulär filtrationshastighet [eGFR] 30 till 89 ml/min).

Ingen specifik dosrekommendation kan göras för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (individuell eGFR < 30 ml/min) på grund av brist på kliniska data (se avsnitt 5.2). Patienter med nedsatt njurfunktion vid baslinjen har observerats ha högre exponering (se avsnitt 5.2). Följaktligen bör dessa patienter övervakas noga med avseende på biverkningar och dosjustering bör hanteras i enlighet med detta (se tabell 6).

Pediatrisk population

Det är inte relevant att använda Reblozyl i den pediatrisk population för indikationen myelodysplastiskt syndrom, eller till pediatriska patienter under 6 år med β-talassemi. Säkerhet och effekt av Reblozyl har ännu inte fastställts vid β-talassemi hos barn i åldrarna 6 år till yngre än 18 år. För prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Administreringssätt

För subkutan användning.

Efter beredning ska Reblozyl-lösningen injiceras subkutant 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 injektionsvolymer och administreras på olika ställen, på samma anatomiska plats men på motsatta sidor av kroppen.

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)
- Patienter som behöver behandling för att kontrollera tillväxten av extramedullär hematopoes (EMH) (se avsnitt 4.4).

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 den dubbelblinda delen av den pivotala kliniska studien för transfusionsberoende patienter och hos 0,7 % (1/134) av patienterna i den öppna delen av den pivotala kliniska studien för icke-transfusionsberoende patienter. Rapporterade tromboemboliska händelser omfattade djup ventrombos (DVT), portavenstrombos, lungemboli, ischemisk stroke och ytlig tromboflebit (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. Trombosprofylax enligt gällande kliniska riktlinjer ska övervägas hos patienter med β-talassemi som löper högre risk.

Hos MDS-patienter rapporterades tromboemboliska händelser hos 3,9 % (13/335) av patienterna som behandlades med luspatercept. Rapporterade tromboemboliska händelser inkluderade cerebral ischemi och plötslig cerebrovaskulär händelse hos 1,2 % (4/335) av patienterna. Alla tromboemboliska händelser inträffade hos patienter med signifikanta riskfaktorer (förmaksflimmer, stroke eller hjärtsvikt och perifer vaskulär sjukdom) och korrelerade inte med förhöjda Hb-nivåer, trombocytnivåer eller hypertoni.

Extramedullär hematopoes

Hos patienter med transfusionsberoende β-talassemi observerades extramedullär hematopoes (EMH) hos 3,2 % (10/315) av patienterna som behandlades med luspatercept i den pivotala kliniska studien och i långtidsuppföljningsstudien. Symtom på ryggmärgskompression på grund av EMH inträffade hos 1,9 % (6/315) av patienterna som behandlades med luspatercept (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi observerades EMH hos 6,3 % (6/96) av patienterna som behandlades med luspatercept i den pivotala kliniska studien. Symtom på ryggmärgskompression på grund av EMH inträffade hos 1 % (1/96) av patienterna som behandlades med luspatercept (se avsnitt 4.8). Under den öppna delen av studien observerades EMH hos ytterligare 2 patienter, dvs. för totalt 8/134 (6 %) av patienterna (se avsnitt 4.8).

Patienter med EMH kan uppleva försämring och komplikationer under behandlingen. Tecken och symtom kan variera beroende på anatomiskt läge. Patienter bör monitoreras vid behandlingsstart och under behandlingen avseende symtom och tecken, eller komplikationer, orsakade av EMH och behandlas enligt kliniska riktlinjer. Behandling med luspatercept måste avslutas om allvarliga komplikationer uppstår på grund av EMH.

Förhöjt blodtryck

I pivotala studier med MDS och β-talassemi hade patienter som behandlats med luspatercept en genomsnittlig ökning av systoliskt och diastoliskt blodtryck upp till 5 mmHg från baslinjen (se avsnitt 4.8).

En ökad incidens av hypertoni observerades under de första 12 månaderna av behandlingen hos icke-transfusionsberoende β-talassemipatienter som behandlades med luspatercept (se avsnitt 4.8).

Behandling får endast påbörjas om blodtrycket är under adekvat kontroll. Blodtrycket ska kontrolleras före varje administrering med luspatercept. Dosen av luspatercept kan kräva justering eller behöva senareläggas, och patienter ska behandlas för hypertoni enligt gällande kliniska riktlinjer (se tabell 6 i avsnitt 4.2). Den potentiella nyttan av behandling med Reblozyl ska omvärderas vid ihållande hypertoni eller försämring av redan existerande hypertoni.

Traumatisk fraktur

Hos patienter med transfusionsberoende β-talassemi observerades traumatiska frakturer hos 0,4 % (1/223) av patienterna som behandlades med luspatercept.

Hos icke-transfusionsberoende β-talassemipatienter observerades traumatiska frakturer hos 8,3 % (8/96) av patienterna som behandlades med luspatercept. Patienter ska informeras om risken för traumatisk fraktur.

Hjälpämnen

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

Polysorbat 80 innehåll
Detta läkemedel innehåller 0,1 mg polysorbat 80 per 25 mg/injektionsflaska eller 0,3 mg polysorbat 80 per 75 mg/injektionsflaska, motsvarande 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella kliniska interaktionsstudier har utförts. Samtidig användning av järnkelerande 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 fertila kvinnor och patientkortet måste tillhandahållas.

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 bröstmjölk. 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 försämras 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

- *Myelodysplastiskt syndrom*

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som fått Reblozyl (minst 15 % av patienterna) var utmattning, diarré, illamående, asteni, yrsel, perifera ödem och ryggsmärta. De vanligaste rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 (minst 2 % av patienterna) omfattade hypertoni (12,5 %), synkope (3,6 %), dyspné (2,7 %), utmattning (2,4 %) och trombocytopeni (2,4 %). De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna (minst 1 % av patienterna) var urinvägsinfektion (1,8 %), dyspné (1,5 %) och ryggsmärta (1,2 %).

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

Utsättning av behandling på grund av en biverkning förekom hos 10,1 % av patienterna som behandlades med luspatercept. Den vanligaste orsaken till utsättning i behandlingsarmen med luspatercept var progress av underliggande MDS.

Hos patienter som behandlades med luspatercept så försenades dosen hos 24,3 % av patienterna på grund av ett Hb-värde ≥ 12 g/dl.

- *Transfusionsberoende β-talassemi*

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med Reblozyl (minst 15 % av patienterna) var huvudvärk, skelettsmärta och artralgi. Den vanligast rapporterade biverkningen av grad ≥ 3 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.

- *Icke-transfusionsberoende β-talassemi*

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med Reblozyl (minst 15 % av patienterna) var skelettsmärta, huvudvärk, artralgi, ryggsmärta, prehypertoni och hypertoni. Den vanligast rapporterade biverkningen av grad ≥ 3 och mest allvarliga biverkningen (minst 2 % av patienterna) var traumatisk fraktur. Ryggmärgskompression på grund av EMH inträffade hos 1 % av patienterna.

Skelettsmärta, ryggsmärta, övre luftvägsinfektion, artralgi, huvudvärk och prehypertoni förekom oftare under de tre första månaderna av behandling.

Majoriteten av biverkningarna var icke-allvarliga och krävde inte att behandlingen avbröts. Behandlingsavbrott på grund av en biverkning inträffade hos 3,1 % av patienterna som behandlades med luspatercept. Biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts var ryggmärgskompression, EMH och artralgi.

Lista över biverkningar i tabellform

Den högsta frekvensen för varje biverkning som observerades och rapporterades i de pivotala studierna för patienter med MDS respektive β-talassemi och i långtidsuppföljningsstudien framgår av tabell 7 nedan. Biverkningarna redovisas nedan enligt organsystemklass och föredragen term. Frekvenser definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10),

mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 7: Biverkningar hos patienter behandlade med Reblozyl för MDS och/eller β-talassemi i fyra pivotala studier

Klassificering av organsystem	Föredragen term	Frekvens (alla svårighetsgrader) för MDS	Frekvens (alla svårighetsgrader) för β-talassemi
Infektioner och infestationer	bronkit	Vanliga	Vanliga[a]
	urinvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga[a]
	luftvägsinfektion	Vanliga	
	övre luftvägsinfektion	Vanliga	Mycket vanliga[a]
	influensa	Vanliga	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	extramedullär hematopoes[VI]	Ingen känd frekvens[VII]	Vanliga
	trombocytopeni	Vanliga	
Immunsystemet	överkänslighet[I, VI]	Vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition	hyperurikemi	Vanliga	Vanliga
	dehydrering	Vanliga	
	minskad aptit	Vanliga	
	elektrolytrubbning[IX]	Mycket vanliga	
Psykiska störningar	sömnlöshet	Vanliga	Mycket vanliga[b]
	ångest	Vanliga	Vanliga
	irritabilitet		Vanliga
	förvirrat tillstånd	Vanliga	
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	migrän		Vanliga[b]
	ryggmärgskompression[VI]		Vanliga
	synkope/presynkope	Vanliga	Vanliga[a]
Öron och balansorgan	yrsel/lägesrelaterad yrsel	Vanliga	Vanliga[a]
Hjärtat	förmaksflimmer	Vanliga	
	hjärtsvikt	Vanliga	
Blodkärl	prehypertoni		Mycket vanliga[b]
	hypertoni[II, VI]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	takykardi	Vanliga	
	tromboemboliska händelser[IV, VI]	Vanliga	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	hosta	Mycket vanliga	
	näsblod	Vanliga	Vanliga[b]
	dyspné[VIII]	Mycket vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen	buksmärta	Vanliga	Mycket vanliga[b]
	abdominalt obehag	Vanliga	
	diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga[a]
	illamående	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	hyperhidros	Vanliga	

Klassificering av organsystem	Föredragen term	Frekvens (alla svårighetsgrader) för MDS	Frekvens (alla svårighetsgrader) för β-talassemi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	ryggsmärta	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	artralgi[VI]	Vanliga	Mycket vanliga
	skelettsmärta[VI]	Vanliga	Mycket vanliga
	myalgi	Vanliga	
	muskelsvaghet	Vanliga	
Njurar och urinvägar	proteinuri		Vanliga[b]
	albuminuri		Vanliga[b]
	njurskada [X]	Vanliga	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	bröstsmärta (ej från hjärtat)	Vanliga	
	influensaliknande symtom	Vanliga	
	utmattning	Mycket vanliga	Mycket vanliga[a]
	asteni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	reaktioner på injektionsstället[III, VI]	Vanliga	Vanliga
	perifert ödem	Mycket vanliga	
Undersökningar och provtagningar	ökning av alaninaminotransferas (ALAT)	Vanliga	Vanliga[V]
	ökning av aspartataminotransferas (ASAT)	Vanliga	Mycket vanliga[V]
	ökning av bilirubin i blodet	Vanliga	Mycket vanliga[V]
	ökning av gamma-glutamyl-transferas (gamma-GT)	Vanliga	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	traumatisk fraktur[VI]		Vanliga[b]

De fyra pivotala studierna är ACE-536-MDS-001(ESA-refraktära eller intoleranta MDS-patienter), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusionsberoende β-talassemi) och ACE-536-B-THAL-002 (icke-transfusionsberoende β-talassemi).

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

[II.] Hypertoni omfattar essentiell hypertoni, hypertoni och hypertensiv kris.

[III] Reaktioner på injektionsstället omfattar hudrodnad vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, svullnad och utslag vid injektionsstället.

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

[V.] Frekvensen baseras på laboratorievärden av alla graders biverkningar.

[VI.] Se avsnitt 4.8 Beskrivning av utvalda biverkningar.

[VII] Rapporterade endast efter godkännandet för försäljning.

[VIII] Dyspné omfattar dyspné vid ansträngning i studien ACE-536-MDS-002.

[IX] Elektrolytobalans inkluderar störningar i ben-, kalcium-, magnesium- och fosformetabolismen samt störningar i elektrolyt- och vätskebalansen.

[X] Biverkning som innefattar liknande/grupperade termer.

[a] Biverkningar observerade i studien ACE-536-B-THAL-001, transfusionsberoende β-talassemi.

[b] Biverkningar observerade i studien ACE-536-B-THAL-002, icke-transfusionsberoende β-talassemi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Skelettsmärta
Skelettsmärta rapporterades hos 2,4 % av patienter med MDS som behandlats med luspatercept, varav samtliga händelser var av grad 1-2.

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

Skelettsmärta rapporterades hos 36,5 % av patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi som behandlats med luspatercept (placebo 6,1 %), varav de flesta händelserna (32/35) av grad 1-2, tre händelser var av grad 3. Ingen patient avbröt behandlingen på grund av skelettsmärta.

Artralgi
Artralgi rapporterades hos 7,2 % av patienter med MDS som behandlats med luspatercept där 0,6 % var ≥ grad 3.

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

Artralgi rapporterades hos 29,2 % av patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi som behandlats med luspatercept (placebo 14,3 %), varav de flesta händelserna (26/28) var av grad 1-2 och två händelser av grad 3. Artralgi ledde till utsättning av behandling hos en patient (1 %).

Hypertoni
Patienter med MDS och β-talassemi som behandlas med luspatercept hade en genomsnittlig ökning av systoliskt och diastoliskt blodtryck upp till 5 mmHg från baslinjen, vilket inte sågs hos patienter som fick placebo.

Händelser med hypertoni rapporterades hos 12,5 % av patienter med MDS som behandlats med luspatercept (placebo 9,2 %). Hypertoni av grad 3 rapporterades hos 25/335 patienter (7,5 %) som behandlats med luspatercept (placebo 3,9 %).

Händelser med hypertoni rapporterades hos 19,8 % av patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi som behandlats med luspatercept (placebo 2 %). De flesta händelser (16/19) var av grad 1-2 och tre händelser av grad 3 (3,1 %) hos patienter som behandlades med luspatercept (placebo 0 %). En ökad incidens av hypertoni observerades över tid under de första 8-12 månaderna hos icke-transfusionsberoende β-talassemipatienter som behandlades med luspatercept. Se avsnitt 4.4.

Hypertoni rapporterades hos 8,1 % av patienter med transfusionsberoende β-talassemi som behandlats med luspatercept (placebo 2,8 %). Se avsnitt 4.4. Händelser av grad 3 rapporterades hos fyra patienter (1,8 %) som behandlades med luspatercept (placebo 0 %).

Överkänslighet
Överkänslighetsreaktioner inkluderade ögonlocksödem, läkemedelsöverkänslighet, svullnad i ansiktet, ödem runt ögonen, ansiktsödem, angioödem, läppsvullnad, läkemedelsreaktioner i huden.

Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 4,6 % av patienter med MDS som behandlades med luspartercept (placebo 2,6 %), varav alla händelser var av grad 1-2.

Ansiktsödem förekom hos 3,1 % (placebo 0 %) av patienterna med icke-transfusionsberoende β-talassemi.

Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 4,5 % av patienter med transfusionsberoende β-talassemi som behandlats med luspatercept (placebo 1,8 %), varav alla händelser var av grad 1-2. Överkänslighet ledde till utsättning av behandling hos en patient (0,4 %).

Reaktioner på injektionsstället
Reaktioner på injektionsstället inkluderade erytem vid injektionsstället, klåda på injektionsstället, svullnad och utslag på injektionsstället.

Reaktioner på injektionsstället rapporterades hos 3,6 % av patienter med MDS.

Reaktioner på injektionsstället rapporterades hos 2,2 % av patienter med transfusionsberoende β-talassemi (placebo 1,8 %), varav alla händelser var av grad 1 och ingen av dem ledde till att behandlingen avbröts.

Reaktioner på injektionsstället rapporterades hos 5,2 % av patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi (placebo 0 %), varav alla händelser var av grad 1 och ingen av dem ledde till att behandlingen avbröts.

Tromboemboliska händelser
Tromboemboliska händelser inkluderade djup ventrombos, portavenstrombos, ischemisk stroke och lungemboli.

Tromboemboliska händelser inträffade hos 3,9 % av patienter med MDS (placebo 3,9 %). Rapporterade tromboemboliska händelser inkluderade cerebral ischemi och plötslig cerebrovaskulär händelse hos 1,2 % av patienterna. Alla händelser rapporterades för patienter med signifikanta riskfaktorer (förmaksflimmer, stroke eller hjärtsvikt och perifer kärlsjukdom) och korrelerade inte med förhöjt Hb, trombocytnivåer eller hypertoni. Se avsnitt 4.4.

Tromboemboliska händelser inträffade hos 3,6 % av patienter med transfusionsberoende β-talassemi som fick luspatercept (placebo 0,9 %).

Tromboembolisk händelse (ytlig tromboflebit) inträffade hos 0,7 % av patienterna i den öppna delen av den pivotala kliniska studien för icke-transfusionsberoende β-talassemi.

Alla rapporterade händelser var för patienter som genomgått splenektomi och som hade minst en ytterligare riskfaktor. Se avsnitt 4.4.

Extramedullär hematopoes
Extramedullär hematopoes (EMH) inträffade hos 10/315 (3,2 %) patienter med transfusionsberoende β-talassemi som fick luspatercept (placebo 0 %). EMH av grad 1-2 hos fem patienter, av grad 3 hos fyra patienter och av grad 4 hos en patient. Tre patienter avbröt på grund av EMH. Se avsnitt 4.4.

EMH inträffade hos 6/96 (6,3 %) patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi som fick luspatercept (placebo 2 %). De flesta (5/6) var av grad 2 och en var av grad 1. En patient avbröt på grund av EMH. Under den öppna delen av studien observerades EMH hos ytterligare 2 patienter, dvs. för totalt 8/134 (6 %) av patienterna. De flesta (7/8) var av grad 1-2 och hanterbara genom normal klinisk praxis. Efter händelsens början fortsatte 6/8 patienter sin luspaterceptbehandling. Se avsnitt 4.4.

EMH kan även inträffa efter förlängd behandling med luspatercept (dvs. efter 96 veckor).

Ryggmärgskompression
Hos patienter med transfusionsberoende β-talassemi förekom ryggmärgskompression eller symtom på grund av EMH hos 6/315 (1,9 %) av patienter som fått luspatercept (placebo 0 %). Fyra patienter avbröt behandlingen på grund av symtom på ryggmärgskompression av grad ≥ 3.

Ryggmärgskompression på grund av EMH inträffade hos 1/96 (1 %) av icke-transfusionsberoende β-talassemipatienter med en anamnes av EMH som fått luspatercept (placebo 0 %). Denna patient avbröt behandlingen på grund av ryggmärgskompression av grad 4. Se avsnitt 4.4.

Traumatisk fraktur
Traumatisk fraktur inträffade hos en patient (0,4 %) med transfusionsberoende β-talassemi som fick luspatercept (placebo 0 %).

Traumatisk fraktur inträffade hos åtta patienter (8,3 %) med icke-transfusionsberoende β-talassemi som fick luspatercept (placebo 2 %) varav händelser av grad ≥ 3 rapporterades för fyra patienter (4,2 %) som behandlades med luspatercept och hos en patient (2 %) som fick placebo.

Immunogenicitet
I kliniska studier av MDS visade en analys av 395 patienter med MDS, som behandlades med luspatercept och som utvärderades med avseende på förekomst av anti-luspaterceptantikroppar, att 36 patienter (9,1 %) testade positivt för behandlingsrelaterade anti-luspaterceptantikroppar, inklusive 18 patienter (4,6 %) som hade neutraliserande antikroppar mot luspatercept.

I kliniska studier med patienter med transfusionsberoende och icke-transfusionsberoende β-talassemi visade en analys av 380 β-talassemipatienter som behandlades med luspatercept, och som kunde utvärderas med avseende på förekomst av anti-luspaterceptantikroppar, att sju patienter (1,84 %) testade positivt för anti-luspatercept-antikroppar uppkomna under behandlingen, inklusive fem patienter (1,3 %) som hade neutraliserande antikroppar mot luspatercept.

Serumkoncentration av luspatercept hade en tendens att minska i närvaro av anti-luspaterceptantikroppar. 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. Patienter med behandlingsrelaterade anti-luspaterceptantikroppar hade större benägenhet att rapportera allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar (69,4 % [25/36] för patienter som testats positivt för behandlingsrelaterade anti-luspaterceptantikroppar *jämfört med* 45,7 % [164/359] för patienter som testats negativt för behandlingsrelaterade anti-luspaterceptantikroppar) eller en behandlingsrelaterad biverkning av grad 3 eller 4 (77,8 % [28/36] för patienter som testats positivt för behandlingsrelaterade anti-luspaterceptantikroppar *jämfört med* 56,8 % [204/359] för patienter som testats negativt för behandlingsrelaterade anti-luspaterceptantikroppar) jämfört med poolen med patienter utan anti-luspaterceptantikroppar med transfusionsberoende MDS.

<u>Andra särskilda populationer</u>

<u>Patienter med MDS utan ringsideroblaster (RS-)</u>
Patienter som är RS- har större benägenhet att få allvarliga biverkningar, behandlingsrelaterade biverkningar av grad 5, biverkningar som leder till utsättning av behandlingen eller dosreduktion jämfört med patienter med ringsideroblaster (RS+). Patienter som är RS- uppvisade en högre incidens av vissa biverkningar jämfört med patienter som är RS+ i båda behandlingsgrupperna i ACE-536-MDS-002-studien. Vid jämförelse mellan RS-undergrupper i luspaterceptarmen förekom asteni, illamående, kräkningar, andnöd, hosta, tromboemboliska händelser, ökad alaninaminotransferas, ökad aspartataminotransferas och trombocytopeni oftare i RS- undergruppen.

Patienter med MDS i frånvaro av SF3B1-mutation
Patienter med MDS utan SF3B1-mutation har större benägenhet att få allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4, allvarliga biverkningar, allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar av grad 5, eller biverkningar som leder till utsättning av behandlingen, dosreduktion samt dosavbrott jämfört med patienter med SF3B1-mutation. Kända luspaterceptbiverkningar som förekom hos ≥ 3 % av patienterna i undergruppen utan SF3B1-mutation i lusparterceptarmen inkluderade kräkningar, andnöd och hypertoni.

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 Överdosering

Överdosering med luspatercept kan orsaka en ökning av Hb-värdet 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 expansion och differentiering av erytroida stamceller (normoblaster) i sent stadie i benmärgen och därmed bibehållen effektiv erytropoes. Smad2/3-signaleringen är onormalt hög i sjukdomsmodeller som kännetecknas av ineffektiv erytropoes, dvs. MDS och β-talassemi, och i benmärgen hos patienter med MDS.

Somatiska mutationer hos MDS-patienter

Luspatercept visade klinisk nytta och fördelaktighet jämfört med epoetin alfa för flera genetiska mutationer som ofta observeras vid MDS med lägre risk, med undantag för Casitas B-cellslymfom proto-onkogenen (CBL) -genmutationer.

Klinisk effekt och säkerhet

- *Myelodysplastiskt syndrom*

Effekt och säkerhet av luspatercept utvärderades i COMMANDS-studien (ACE-536-MDS-002), en fas 3-multicenterstudie, randomiserad, oblindad, aktivt kontrollerad studie som jämförde luspatercept med epoetin alfa hos patienter med anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom (MDS) med mycket låg, låg eller intermediär risk i enlighet med International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R), eller med myelodysplastisk/myeloproliferativ neoplasm med ringsideroblaster och trombocytos (MDS/MPN RS-T), som var naiva för erytropoesstimulerande medel (ESA) (med endogena sEPO-värden under 500 enheter/l) och som behövde transfusioner av röda blodkroppar. För att kunna inkluderas i studien skulle

patienterna erhållit 2 till 6 RBC-enheter/8 veckor bekräftade under minst 8 veckor omedelbart före randomisering. MDS patienter med deletion 5q (del5q) exkluderades från studien.

Patienterna behandlades i minst 24 veckor, om inte patienten upplevde oacceptabel toxicitet, drog tillbaka sitt samtycke eller uppfyllde något annat kriterium för att avsluta behandlingen. I händelse av klinisk nytta (definierad som en transfusionsreduktion av ≥ 2 pRBC-enheter/8 veckor jämfört med baslinjen) och avsaknad av sjukdomsprogress, så kunde behandlingen fortsatta efter vecka 24. Baserat på resultaten av dessa bedömningar så avslutades antingen behandlingen för patienterna som då gick in i efterbehandlingsfasen eller så fortsatte behandlingen oblindat för patienterna (med luspatercept eller epoetin alfa) så länge ovanstående kriterier fortsatt var uppfyllda eller tills patienten upplevde oacceptabel toxicitet, drog tillbaka sitt samtycke eller uppfyllde något annat kriterium för att avsluta behandlingen.

Totalt 363 patienter randomiserades till luspatercept subkutant (n = 182) eller epoetin alfa (n = 181) med en dos på 1 mg/kg var 3:e vecka respektive 450 enheter/kg varje vecka. Randomiseringen stratifierades efter RBC-transfusionsbörda, RS-status och endogena erytropoietinnivåer i serum (sEPO) vid baslinjen. Två dosnivåökningar tilläts för luspatercept (till 1,33 mg/kg och 1,75 mg/kg). Behandlingsdosen bibehölls om hemoglobinnivån före behandling var ≥ 12 g/dl och reducerades vid biverkningar eller om hemoglobinnivån ökade med ≥ 2 g/dl från föregående cykel. Alla patienter fick bästa stödjande vård (best supportive care, BSC), inklusive RBC-transfusioner, behandling med antibiotika, antiviral och antifungal behandling samt nutritionsstöd vid behov. BSC för denna studie exkluderade behandling med ESAs utanför studiebehandlingen. De främsta sjukdomskarakteristiska vid baslinjen hos patienter med MDS i studien ACE-536-MDS-002 visas i tabell 8.

Tabell 8: Demografi- och sjukdomskarakteristika vid baslinjen hos MDS-patienter i studien ACE 536 MDS-002

	Luspatercept (n = 182)	**Epoetin alfa (n = 181)**
Demografi		
Ålder[a] (år) **Median (min, max)**	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Ålderskategorier, n (%) ≤ 64 år 65-74 år ≥ 75	 27 (14,8) 68 (37,4) 87 (47,8)	 25 (13,8) 66 (36,5) 90 (49,7)
Kön, n (%) Man Kvinna	 109 (59,9) 73 (40,1)	 92 (50,8) 89 (49,2)
Etnisk tillhörighet, n (%) Asiater Svarta Kaukasier Inte insamlat eller rapporterat	 19 (10,4) 2 (1,1) 146 (80,2) 15 (8,2)	 25 (13,8) 0 143 (79) 13 (7,2)
Sjukdomsegenskaper		
Hb (g/dl), n (%)[b] Median (min, max)	7.80 (4,7, 9,2)	7.80 (4,5, 10,2)
Tid sedan MDS diagnos (månader)[c] Median	7,97	5,13
Kategorier för EPO i serum (IE/l), n (%)[d] ≤ 200 > 200 Median EPO i serum	 145 (79,7) 37 (20,3) 77,245	 144 (79,6) 37 (20,4) 85,370

	Luspatercept (n = 182)	Epoetin alfa (n = 181)
Serumferritin (µg/l) Median (min, max)	623,00 (12,4, 3170,0)	650,00 (39.4, 6960,5)
Transfusionsbörda vid baslinjen/8 veckor[e] (pRBC-enheter), n (%) < 4 enheter ≥ 4 enheter	 118 (64,8) 64 (35,2)	 111 (61,3) 70 (38,7)
MDS-klassificering WHO 2016 vid baslinjen, n (%) MDS-SLD MDS-MLD MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD MDS/MPN-RS-T Saknas	 1 (0,5) 50 (27,5) 2 (1,1) 127 (69,8) 2 (1,1) 0	 4 (2,2) 47 (26,0) 6 (3,3) 118 (65,2) 5 (2,8) 1 (0,6)
Riskkategori enligt IPSS-R-klassificering, n (%) Mycket låg Låg Medel Övriga / saknas	 16 (8,8) 130 (71,4) 34 (18,7) 2 (1,1)	 17 (9,4) 133 (73,5) 29 (16,0) 2 (1,1)
Ringsideroblast-status (enligt WHO kriterier), n (%) RS+ RS- Saknas	 133 (73,1) 49 (26,9) 0	 130 (71,8) 50 (27,6) 1 (0,6)
SF3B1-mutationstatus, n (%) Muterad Icke-muterad Saknas	 114 (62,6) 65 (35,7) 3 (1,6)	 101 (55,8) 72 (39,8) 8 (4,4)

Hb: hemoglobin; IPSSR = International Prognostic Scoring System-Revised; MDS-SLD: MDS med en linjes dysplasi (single lineage dysplasia [SLD]); MDS-MLD: MDS med flera linjers dysplasi (multilineage dysplasia [MLD]); MDS-RS-SLD: MDS (ring sideroblasts [RS]) och en linjes dysplasi (single lineage dysplasia [SLD]); MDS-RS-MLD = MDS med ringsideroblaster (ring sideroblasts [RS]) och flera linjers dysplasi (multilineage dysplasia [MLD]); MDS/MPN-RS-T: Myelodysplastiskt syndrom/Myeloproliferativ neoplasi med ringsideroblaster och trombocytos (myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [MDS/MPN] with ring sideroblasts [RS]) and thrombocytosis [T]); RS+ = med med ringsideroblaster; RS- = utan ringsideroblaster; SF3B1 = Splicing Factor 3B Subunit 1A MDS mutation

[a] Ålder beräknades baserat på signeringsdatumet för informerat samtycke.

[b] Efter tillämpning av 14/3-dagarsregeln definieras Hb-värdet från baslinjen (effekt) som det lägsta Hb-värdet från det centrala, lokala laboratoriet eller det Hb-värde som registrerats före transfusion och som ligger inom 35 dagar före den första dosen av den studerade läkemedelsbehandlingen, om det fanns tillgängligt. Endast Hb-värden som mäts minst 14 dagar efter en transfusion får användas om det inte sker en annan transfusion inom 3 dagar efter Hb-bedömningen. Om en transfusion sker inom 3 dagar efter Hb-bedömningen kommer detta Hb värde att användas trots att det är < 14 dagar efter föregående transfusion.

[c] Antalet månader från datumet för den ursprungliga diagnosen till datumet för informerat samtycke.

[d] Baslinje-EPO definierades som det högsta EPO-värdet under de 35 dagarna före den första dosen av studieläkemedlet.

[e] Insamlat under 8 veckor före randomisering.

Effektresultaten sammanfattas nedan.

Tabell 9: Effektresultat hos MDS-patienter i studien ACE 536 MDS-002

Resultatmått	**Luspatercept (n = 182)**	**Epoetin alfa (n = 181)**
Primärt resultatmått		
• RBC-TI i 12 veckor med samtidig medelökning av Hb ≥ 1.5 g/dl (Vecka 1-24)		
Antal respondenter (responsfrekvens %) (95 % KI)	110 (60,4) (52,9, 67,6)	63 (34,8) (27,9, 42,2)
Vanlig riskskillnad (95 % KI)[a]	25,4 (15,8, 35,0)	
p-värde	< 0,0001	
Odds Ratio (95 % KI)[a]	3,1 (2.0, 4,8)	
Sekundära resultatmått		
• HI-E per IWG ≥ 8 veckor (Vecka 1-24)[b]		
Antal respondenter (responsfrekvens %) (95 % KI)	135 (74,2) (67,2, 80,4)	96 (53,0) (45,5, 60,5)
Vanlig riskskillnad (95 % KI)[a]	21,5 (12,2, 30,7)	
p-värde	< 0,0001	
Odds Ratio (95 % KI)[a]	2,8 (1,8, 4,5)	
• RBC-TI i 24 veckor (Vecka 1-24)		
Antal respondenter (responsfrekvens %) (95 % KI)	87 (47,8) (40,4, 55,3)	56 (30,9) (24,3, 38,2)
Vanlig riskskillnad (95 % KI)[a]	16.3 (7,1, 25,4)	
p-värde	0,0003	
Odds Ratio (95 % KI)[a]	2,3 (1,4, 3,7)	
• RBC-TI i ≥ 24 veckor (Vecka 1-48)	163	167
Antal respondenter (responsfrekvens %) (95 % KI)	99 (60,7) (52,8, 68,3)	66 (39,5) (32,1, 47,4)
Vanlig riskskillnad (95 % KI)[a]	20,7 (10,8, 30,6)	
p-värde	p < 0,0001[c]	
Odds Ratio (95 % KI)[a]	2,6 (1,6, 4,3)	

Hb: hemoglobin; RBC: erytrocyttransfusion (red blood transfusion)
[a] Baserat på CMH-test, som är stratifierat efter RBC-transfusionsbörda vid baslinjen (< 4, ≥ 4 pRBC-enheter), RS-status (RS+, RS-) och sEPO-värde (≤ 200, > 200 enheter/l). Visar ensidigt p-värde.
[b] HI-E: hematologisk förbättring – erytrocyt (haematological improvement – erythroid). Andelen patienter som uppfyller HI-E-kriterierna enligt International Working Group (IWG) 2006-kriterierna över en sammanhängande 56-dagarsperiod under den angivna behandlingsperioden. För patienter med en RBC-transfusionsbörda vid baslinjen på ≥ 4 enheter/8 veckor definierades HI-E som en minskning av RBC-transfusion med minst 4 enheter/8 veckor. För patienter med en baslinje RBC-transfusionsbörda på < 4 enheter/8 veckor definierades HI-E som en medelökning i Hb på ≥ 1,5 g/dl under 8 veckor utan RBC-transfusioner.
[c] Nominellt p-värde

Behandlingseffekten av luspatercept på RBC-TI ≥ 12 veckor och Hb-ökning ≥ 1,5 g/dl var högre än epoetin alfa i alla kliniskt relevanta baslinjedemografier och de flesta sjukdomskarakteristiska undergrupperna, förutom hos patienter utan ringsideroblaster där behandlingseffekten av luspatercept var jämförbar med epoetin alfa.

- *Myelodysplastiskt syndrom i ESA-refraktära eller intoleranta patienter*

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 IPSS-R. Patienter med MDS med 5q deletion (del5q) exkluderades från studien. Patienterna måste antingen ha fått tidigare behandling med ett erytropoesstimulerande medel (ESA) med otillräcklig respons, ej kvalificera för ESA (fastställts att osannolikt svara på ESA-behandling med serumerytropoetin (EPO) > 200 U/L) eller vara intoleranta mot ESA-behandling.

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 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 sjukdomskarakteristiska vid baslinjen hos patienter med MDS i studien ACE-536-MDS-001 visas i tabell 10.

Tabell 10: Demografi- och sjukdomskarakteristika hos MDS-patienter med < 5 % benmärgsblaster i studien 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 65-74 år ≥ 75	 29 (19,0) 72 (47,1) 52 (34,0)	 16 (21,1) 29 (38,2) 31 (40,8)
Kön, n (%) Man Kvinna	 94 (61,4) 59 (38,6)	 50 (65,8) 26 (34,2)
Etnisk tillhörighet, n (%) Svarta Kaukasier Inte insamlat eller rapporterat Övriga	 1 (0,7) 107 (69,9) 44 (28,8) 1 (0,7)	 0 (0,0) 51 (67,1) 24 (31,6) 1 (1,3)

	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Sjukdomsegenskaper		
Kategorier för EPO i serum (IE/l) [b]**, n (%)** < 200 200 till 500 > 500 Saknas	 88 (57,5) 43 (28,1) 21 (13,7) 1 (0,7)	 50 (65,8) 15 (19,7) 11 (14,5) 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 Låg Medel Övriga	 18 (11,8) 109 (71,2) 25 (16,3) 1 (0,7)	 6 (7,9) 57 (75,0) 13 (17,1) 0
Erytrocyttransfusionsbörda /8 veckor[c] **vid baslinjen, n (%)** ≥ 6 enheter ≥ 6 och < 8 enheter ≥ 8 och < 12 enheter ≥ 12 enheter < 6 enheter ≥ 4 och < 6 enheter < 4 enheter	 66 (43,1) 35 (22,9) 24 (15,7) 7 (4,6) 87 (56,9) 41 (26,8) 46 (30,1)	 33 (43,4) 15 (20,2) 17 (22,4) 1 (13) 43 (56,6) 23 (30,3) 20 (26,3)
Hb[d] **(g/dl)** Median (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%) Muterad Icke-muterad Saknas	 149 (92,2) 12 (7,8) 0	 65 (85,5) 10 (13,2) 1 (1,3)

EPO: erytropoetin; Hb = hemoglobin; IPSS-R: International Prognostic Scoring System-Revised
[a] Ålder beräknades baserat på 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 11: Effektresultat hos patienter med MDS i studien 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	

Resultatmått	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
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)	
RBC Transfusionsenheter[c] • **Vecka 1-24** Transfusionsbörda vid baslinjen <6 enheter/8 veckor LS-medelvärde (SE) 95 % KI för LS-medelvärde	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 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) 95 % KI för LS-medelvärde	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
LS- medelvärdesskillnad (SE) (luspatercept jämfört med placebo) 95 % KI för LS-medelvärdesskillnad	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• **Vecka 25-48** Transfusionsbörda vid baslinjen <6 enheter/8 veckor LS-medelvärde (SE) 95 % KI för LS-medelvärde	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
LS-medelvärdesskillnad (SE) (luspatercept jämfört med placebo) 95 % KI för LS-medelvärdesskillnad	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Transfusionsbörda vid baslinjen ≥ 6 enheter/8 veckor LS-medelvärde (SE) 95 % KI för LS-medelvärde	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
LS- medelvärdesskillnad (SE) (luspatercept jämfört med placebo) 95 % KI för LS-medelvärdesskillnad	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: Erytrocyttransfusionsoberoende (RBC Transfusion Independent); KI: konfidensintervall; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

[a] CMH-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 placebopatienter 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 12: Förklarande effektivitetsresultat hos patienter med MDS i studien 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 ökning av Hb med ≥ 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 ökning av Hb med ≥ 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 (µg/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-medelvärdesskillnad (SE)	-180,1 (65,81)	
95 % KI för LS-medelvärdesskillnad	-309,8, -50,4	

Hb: hemoglobin

[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 ≥ 1,5 g/dl under 8 veckor i frånvaro av erytrocyttransfusioner.

[b]Om en patient inte hade ett serumferritinvärde inom det angivna intervallet efter baslinjen, beräknas serumferritinet från basvärdet.

[c]Analys 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.

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

- *Transfusionsberoende 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 transfusionsberoende 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 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 studien ACE-536-B-THAL-001 visas i tabell 13.

Tabell 13: Demografi- och sjukdomskarakteristika vid baslinjen hos patienter med transfusionsberoende β-talassemi i studien 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 > 32 till ≤ 50 > 50	 129 (57,6) 78 (34,8) 17 (7,6)	 63 (56,3) 44 (39,3) 5 (4,5)
Kön, n (%) Man Kvinna	 92 (41,1) 132 (58,9)	 49 (43,8) 63 (56,3)
Rastillhörighet, n (%) Asiater Svarta Kaukasier Inte insamlat eller rapporterat Övriga	 81 (36,2) 1 (0,4) 122 (54,5) 5 (2,2) 15 (6,7)	 36 (32,1) 0 60 (53,6) 5 (4,5) 11 (9,8)

	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Sjukdomsegenskaper		
Tröskelvärde för Hb för transfusion[a], 12 veckors inkörning (g/dl) Median (min, max)	9,30 (4,6, 11,4)	9,14 (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 (%) β0/β0 Icke-β0/β0 Saknade[b]	 68 (30,4) 155 (69,2) 1 (0,4)	 35 (31,3) 77 (68,8) 0

[a]Tröskelvärdet 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.
[b] Kategorin ”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 14: Effektresultat hos patienter med transfusionsberoende β-talassemi i studien ACE-536-B-THAL-001

Resultatmått	**Luspatercept (n = 224)**	**Placebo (n = 112)**
Primärt resultatmått		
≥ 33 % minskning från baslinjen i erytrocyttransfusionsbörda med en minskning på minst 2 enheter under 12 på varandra följande veckor jämfört med 12-veckorsintervallet före behandling		
Vecka 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Skillnad i proportioner (95 % KI)[a]	16,5 (10,0; 23,1)	
p-värde[b]	< 0,0001	
Sekundära resultatmått		
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-veckorsintervallet före behandling		
Vecka 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Skillnad i proportioner (95 % KI)[a]	5,4 (1,2, 9,5)	
p-värde[b]	0,0402	
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 15: Förklarande resultat hos patienter med transfusionsberoende β-talassemi i studien ACE-536-B-THAL-001

Resultatmått	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 intervallet före behandling		
Alla på varandra följande 12 veckor*	173 (77,2)	39 (34,8)
Skillnad i proportioner (95 % KI)[a]	42,4 (31,5; 52,5)	
Alla på varandra följande 24 veckor*	116 (51,8)	3 (2,7)
Skillnad i proportioner (95 % KI)[a]	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50 % minskning från baslinjen i erytrocyttransfusionsbörda med en minskning på minst 2 enheter under 12 på varandra följande veckor jämfört med 12-veckors intervall före behandling		
Alla på varandra följande 12 veckor*	112 (50,0)	9 (8,0)
Skillnad i proportioner (95 % KI)[a]	42,0 (32,7; 49,9)	
Alla på varandra följande 24 veckor*	53 (23,7)	1 (0,9)
Skillnad i proportioner (95 % KI)[a]	22,8 (16,5; 29,1)	
Medelvärdesförändring i transfusionsbörda från baslinjen (erytrocytenheter/48 veckor), enligt minsta kvadratmetoden (LS)		
Vecka 1 till vecka 48 LS-medelvärde	-4,69	+1,17
LS-medelvärdesskillnad(luspatercept-placebo) (95 % KI)[b]	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Vecka 49 till vecka 96 LS-medelvärde	-5,43	+1,80
LS-medelvärdesskillnad (luspatercept-placebo) (95 % KI)[b]	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA: analys av kovarians (analysis of covariance); KI: konfidensintervall.
[a] Skillnad i proportioner (luspatercept + BSC – placebo + BSC) och 95-procentiga konfidensintervall beräknade utifrån det ovillkorliga exakta testet (unconditional exact test).
[b] Uppskattningarna är baserade på ANCOVA-modellen med geografisk region och transfusionsbörda vid baslinjen som kovariater.
* Placebopatienter utvärderas fram till att de går över till luspatercept. För de rullande analyserna under någon av de på varandra följande 12/24 veckorna så inkluderas inte placebopatienter som gått över till luspatercept behandlingsarm.

En minskning av genomsnittliga serumferritinnivåer observerades från baslinjen i luspaterceptarmen jämfört med en ökning i placeboarmen i vecka 48 (-235,56 µg/l *jämfört med* +107,03 µg/l) vilket ledde till en genomsnittlig behandlingsskillnad, enligt minsta kvadratmetoden, på -342,59 µg/l och p < 0,0001 (95 % KI: -498,30, -186,87).

Totalt 85 % (147/173) av de patienter som svarade på luspatercept och som uppnådde minst 33 % minskning av transfusionsbördan under något på varandra följande 12-veckorsintervall, uppnådde två eller fler episoder av respons vid tidpunkten för analysen.

Icke-transfusionsberoende β-talassemi
Effekt och säkerhet för luspatercept utvärderades i en fas 2 multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie kallad BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) på vuxna patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemiassocierad anemi (Hb-koncentration ≤ 10 g/dl).

Totalt 145 vuxna patienter som fick erytrocyttransfusioner (0-5 erytrocytenheter under 24-veckorsperioden före randomiseringen), och som hade en Hb-nivå på ≤ 10 g/dl vid baslinjen (definierat som genomsnittet av minst 2 Hb-analyser med ≥ 1 veckas mellanrum inom 4 veckor före randomisering), randomiserades till luspatercept (n = 96) eller placebo (n = 49) subkutant var tredje vecka. Patienterna stratifierades vid randomisering baserat på deras Hb-nivå och deras patientrapporterade resultat av trötthet/svaghet (PRO; NTDT-PRO) i form av veckodomänpoäng vid baslinjen. Dostitrering upp till 1,25 mg/kg var tillåtet. Dosen kunde fördröjas eller reduceras beroende på Hb-nivå. Totalt sett fick 53 % av luspaterceptpatienterna (n = 51) och 92 % av patienterna som fick placebo (n = 45) sin dos ökad till 1,25 mg/kg inom den 48 veckor långa behandlingsperioden. Bland patienter som fick luspatercept exponerades 96 % i 6 månader eller längre och 86 % exponerades i 12 månader eller längre. Totalt fullbordade 89 patienter (92,7 %) som fick luspatercept och 35 patienter (71,4 %) som fick placebo under 48 veckors behandling.

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. Samtidig behandling av anemi med blodtransfusion var tillåten utifrån läkarens bedömning vid låga hemoglobinnivåer, symtom associerade med anemi (t.ex. hemodynamisk kompromiss eller lungpåverkan som kräver behandling) eller komorbiditeter. Studien exkluderade patienter med HbS/β-talassemi eller alfa-talassemi (α-talassemi) eller som hade allvarliga organskador (leversjukdom, hjärtsjukdom, lungsjukdom, njurinsufficiens), aktiv hepatit C eller B eller hiv. Patienter som nyligen haft djup ventrombos eller stroke, som nyligen använt erytropoetinstimulerande läkemedel eller genomgått immunsuppressiv- eller hydroxyureabehandling, som stod på antikoagulantia eller hade okontrollerad hypertoni exkluderades också. Endast ett begränsat antal patienter med komorbiditeter associerade med underliggande anemi såsom pulmonell hypertoni, lever- och njursjukdom och diabetes inkluderades i studien.

De främsta sjukdomskarakteristiska vid baslinjen i Intention To Treat-populationen (ITT-populationen) med icke-transfusionsberoende β-talassemi i studien ACE-536-B-THAL-002 visas i tabell 16.

Tabell 16: Demografi- och sjukdomskarakteristika vid baslinjen hos patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi i studien ACE-536-B-THAL-002

	ITT-population	
	Luspatercept (n = 96)	**Placebo (n = 49)**
Demografi		
Ålder (år) Median (min, max)	39,5 (18, 71)	41 (19, 66)
Kön, n (%) Man Kvinna	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rastillhörighet, n (%) Asiater Kaukasier Övriga	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Sjukdomsegenskaper		
β-talassemidiagnos, n (%) β-talassemi HbE/β-talassemi β-talassemi i kombination med α-talassemi	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Hb-nivå vid baslinjen[a] (g/dl) Median (min, max)	8,2 (5,3, 10,1)	8,1 (5,7, 10,1)

	ITT-population	
	Luspatercept (n = 96)	**Placebo (n = 49)**
Antal patienter med genomsnittlig Hb-nivå[a] vid baslinjen (g/dl), n (%) < 8.5	55 (57,3)	29 (59,2)
NTDT-PRO T/W-värde[b] vid baslinjen, n (%) Median (min, max)	4,3 (0, 9,5)	4,1 (0,4, 9,5)
NTDT-PRO T/W-värde[b] vid baslinjen, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Transfusionsbörda vid baslinjen (enheter/24 veckor) Median (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Splenektomi, n (%) Ja	34 (35,4)	26 (53,1)
LIC med MRI (mg/g torrvikt)[c], n Median (min, max)	95 3,9 (0,8, 39,9)	47 4,1 (0,7, 28,7)
Mjältens volym med MRI (cm^3), n Median (min, max)	60 879,9 (276,1, 2419,0)	22 1077,0 (276,5, 2243,0)
Järnkelerande behandling vid baslinjen, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Serumferritin vid baslinjen (µg/l)[d] Median (min, max)	456,5 (30,0, 3528,0)	360,0 (40,0, 2265,0)

Hb: hemoglobin; HbE: hemoglobin E; LIC: koncentration av järn i levern (liver iron concentration); max: maximum; min: minimum; MRI: Magnetresonanstomografi (magnetic resonance imaging); NTDT-PRO T/W: patientrapporterat symtomvärde för trötthet/svaghet hos patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi (non-transfusion-dependent β-thalassemia patient-reported outcome tiredness and weakness domain score)

[a] Medelvärde av minst två Hb-värden analyserade av centrallaboratoriet under den 28 dagar långa screeningperioden.

[b] Baslinje definieras som genomsnittet av samtliga (inga saknade) NTDT-PRO T/W-värden under sju dagar före första dosen på dag 1.

[c] LIC-värdena samlades antingen in via de elektroniska fallrapporteringsformulären (eCRF) eller från MRI-undersökningarna varvid de härleddes från parametrarna T2*, R2* eller R2 beroende på vilka tekniker och programvara som användes.

[d] Medelvärdet av ferritin i serum vid baslinjen under de 24 veckorna beräknades före eller i samband med dos 1 på dag 1. Järnkelerande behandling vid baslinjen under de 24 veckorna beräknades före eller i samband med dos 1 på dag 1.

Effektresultaten sammanfattas nedan.

Tabell 17: Effektresultat hos patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi i studien ACE-536-B-THAL-002

	ITT-population	
Resultatmått	**Luspatercept (N = 96)**	**Placebo (N = 49)**
Primärt resultatmått **Ökning från baslinjen av genomsnittligt hemoglobinvärde ≥ 1 g/dl under ett sammanhängande 12-veckorsintervall (utan transfusioner)**		
• **Vecka 13-24** Responsfrekvens[a],n [(%) (95 % KI)][b]	74 [(77,1) (67,4, 85,0)]	0.0 [(0,0) (0,0, 7,3)]
p-värde[c]	< 0,0001	

KI: konfidensintervall; Hb: hemoglobin;

[a] Definierat som antal patienter utan RBC-transfusion med Hb-ökning ≥ 1 g/dl *jämfört med* baslinjen (genomsnittet av ≥ 2 Hb-mätningar med ≥ 1 veckas mellanrum inom fyra veckor före den första dosen på dag 1).

[b] Det 95 %:iga konfidensintervallet för svarsfrekvensen (%) uppskattades utifrån Clopper-Pearson-metoden.
[c] Oddskvoten (luspatercept jämfört med placebo) med 95 % konfidensintervall uppskattades utifrån CMH-testet stratifierat efter Hb-kategori vid baslinjen (< 8,5 *jämfört med* ≥ 8,5 g/dl) och baslinjekategori för NTDT-PRO T/W-värdet (≥ 3 *jämfört med* < 3), vid randomiseringen definierade som kovariater.
Obs: Patienter utan Hb-värden för vecka 13-24 klassificerades i analysen som icke-respondenter.

Totalt 77,1 % av de luspaterceptbehandlade patienterna uppnådde en ökning från baslinjen ≥ 1 g/dl i genomsnittligt Hb under ett kontinuerligt 12-veckorsintervall (i frånvaro av transfusioner) (vecka 13-24). Denna effekt bibehölls hos de 57,3 % av patienterna som uppnådde vecka 144 i behandlingen.

Pediatrisk population

- *Myelodysplastiskt syndrom*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Reblozyl för alla undergrupper av den pediatriska populationen med myelodysplastiskt syndrom (information om pediatrisk 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 pediatriska populationen äldre än 6 år med β-talassemi (information om pediatrisk 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 på verkas av injektionsplats (överarmen, låret eller buken) i någon betydande grad. Interindividuella variationer i AUC var cirka 37 % hos både patienter med β-talassemi och MDS.

Distribution

Vid de rekommenderade doserna var den geometriska genomsnittliga skenbara distributionsvolymen 9,56 l för patienter med MDS och 7,26 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 geometrisk genomsnittlig skenbar totalclearance 0,47 l/dag för patienter med MDS och 0,44 l/dag för β-talassemi. Den geometriska genomsnittliga halveringstiden i serum var cirka 14,1 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.

Hb-respons

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 ökningar 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 ESA-refraktära eller intoleranta MDS-patienter eller patienter med β-talassemi.

Hos patienter med icke-transfusionsberoende β-talassemi som hade en baslinjetransfusionsbörda på 0-5 enheter inom 24 veckor, var ökad luspaterceptserumexponering (genomsnittlig AUC över tid) associerad med en större sannolikhet för att uppnå en Hb-ökning (≥ 1 g/dl eller ≥ 1,5 g/dl) och en längre varaktighet av sådan Hb-ökning. Den serumkoncentration av luspatercept som gav 50 % av den maximala stimulerande effekten på Hb-produktionen uppskattades till 7,6 µg/ml.

Särskilda populationer

Äldre
Populationsfarmakokinetisk analys för luspatercept omfattade patienter i åldrarna 27 till 95 och 18 till 71 år för patienter med MDS respektive β-talassemi, med en medianålder på 72,5 år för patienter med MDS och 33 år för patienter med β-talassemi. Ingen kliniskt signifikant skillnad i AUC eller clearance sågs mellan åldersgrupper för patienter med MDS (≤ 64, 65-74, och ≥ 75 år) eller för patienter med β-talassemi (18-71 år).

Nedsatt leverfunktion
Populationsfarmakokinetisk analys för luspatercept omfattade patienter med normal leverfunktion (BIL, ALAT och ASAT ≤ ULN; n = 62 för patienter med β-talassemi och n = 311 för patienter med MDS), lindrigt nedsatt leverfunktion (BIL > 1 – 1,5 x ULN, och ALAT eller ASAT > ULN; n = 89 för patienter med β-talassemi och n = 126 för patienter med MDS), måttligt nedsatt leverfunktion (BIL > 1,5 – 3 x ULN, alla ALAT eller ASAT; n = 157 för patienter med β-talassemi och n = 32 för patienter med MDS) eller svårt nedsatt leverfunktion (BIL > 3 x ULN, alla ALAT eller ASAT; n = 73 för patienter med β-talassemi och n = 1 för patienter med MDS) enligt nationella cancerinstitutets (National Cancer Institute) kriterier för nedsatt leverfunktion. Effekter av leverfunktionskategorier, förhöjda leverenzymer (ALAT eller ASAT, upp till 3 x ULN) och förhöjt totalt BIL (4 – 246 µmol/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 leverenzymer (ALAT eller ASAT) ≥ 3 x ULN. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med levercirros (Child-Pugh klass A, B och C) eftersom ingen specifik studie har utförts.

Nedsatt njurfunktion
Populationsfarmakokinetisk analys för luspatercept omfattade patienter med normal njurfunktion (individuell eGFR ≥ 90 ml/min; n = 302 för patienter med β-talassemi och n = 169 för patienter med MDS), lindrigt nedsatt njurfunktion (individuell eGFR 60 till 89 ml/min; n = 74 för patienter med β-talassemi och n = 204 för patienter med MDS) eller måttligt nedsatt njurfunktion (individuell eGFR 30 till 59 ml/min; n = 4 för patienter med β-talassemi och n = 88 för patienter med MDS) i enlighet med MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)-formeln. Vid steady state var serumkoncentrationen (AUC) av luspatercept 24-41 % högre hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion än hos patienter med normal njurfunktion.

Farmakokinetiska data är otillräckliga för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (individuell eGFR < 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet.

Andra relaterade faktorer

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

Följande sjukdom vid baslinjen hade ingen kliniskt signifikant effekt på luspaterceptclearance: serumkoncentration av erytropoetin (2,4 – 1 680 enheter/l för patienter med β-talassemi och 7,80 – 2 920 enheter/l för patienter med MDS), erytrocyttransfusionsbörda (0 – 43,4 enheter/24 veckor), MDS med ringsideroblaster, genotyp för β-talassemi (β0/β0 *jämfört med* icke-β0/β0) och splenektomi.

Distributionsvolymen och clearance för luspatercept ökade med ökad kroppsvikt (33 – 124 kg), vilket stödjer en doseringsregim som är baserad på kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid enkeldos och upprepad dos

Efter upprepad administrering av luspatercept 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 luspatercept 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 luspaterceptbehandlingen 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 luspatercept, har observerats hos några arter i andra prekliniska studier som utförts med luspatercept, 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 luspaterceptdoser 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 återhämtningsperiod.

Administrering av luspatercept till hanråttor, 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 hanråttor 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. Luspatercept 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, ökningar 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 F_1- 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 F_1-honor (ogynnsamt endast vid 30 mg/kg kroppsvikt) och lägre kroppsvikter hos F_1-hanar före parning, under parning och efter parningen samt mikroskopiska njurfynd hos F_1-ungar. Dessutom omfattade fynden fördröjd manlig könsmognad vid doserna 10 och 30 mg/kg. Fördröjningen i tillväxt och de oönskade njurfynden i F_1-generationen, uteslöt bestämning av NOAEL för generell toxicitet och utvecklingstoxicitet hos F_1. 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 F_1-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 återhämtningsperiod 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 reproduktionsssystemet 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 pediatrisk population.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (E330)
Natriumcitrat (E331)
Polysorbat 80 (E433)
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
5 år.

Efter beredning
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 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 °C - 8 °C.

Beredd lösning får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC - 8 ºC).

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 dos.

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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juni 2020
Datum för den senaste förnyelsen:

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 AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH 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 AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD 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 webbportalen för europeiska läkemedel.

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 överenskommits 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 fertila kvinnor).

Checklistan för vårdgivare

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 fertila kvinnor 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. Fertila kvinnor 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 BMS genom att via den lokala e-postadressen eller genom att besöka URL:n som tillhandahålls i materialet, oavsett observerade ogynnsamma resultat.

Patientkort (endast för fertila kvinnor)

Patientkortet ska ges till fertila kvinnor när behandlingen påbörjas. Vårdgivaren måste begära att fertila kvinnor bekräftar om de har patientkortet innan varje efterföljande administrering och ge dem ytterligare kort vid behov.

Patientkortet ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Instruktioner till fertila kvinnor om:
- Behovet av ett negativt graviditetstestresultat innan behandling med luspatercept påbörjas hos fertila kvinnor.
- Behovet av att fertila kvinnor 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 (E433), sackaros, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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)

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

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. LÄKEMEDLETS 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 (E433), sackaros, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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)

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

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 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. 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

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:

Myelodysplastiskt syndrom
Myelodysplastiskt 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.

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 för att behandla anemi hos vuxna med β-talassemi som behöver eller inte behöver regelbundna 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.

För patienter med MDS och β-talassemi som behöver regelbundna blodtransfusioner
Behandling med Reblozyl kan göra att behovet av transfusion av röda blodkroppar upphör eller minskar.
- Transfusioner av röda blodkroppar kan orsaka onormalt höga koncentrationer av järn i blodet och i olika organ i kroppen. Detta kan vara skadligt över tid.

För patienter med β-talassemi som inte behöver regelbundna blodtransfusioner
Behandling med Reblozyl kan förbättra din anemi genom att öka din hemoglobinnivå.

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)
- om du behöver behandling för att hålla blodbildning utanför benmärgen (extramedullär hematopoes (EMH)) under kontroll

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du använder detta läkemedel om:
- du är en patient med 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 blodpropp
- du är en patient med MDS
  - och du haft en stroke eller problem med ditt hjärta eller med blodcirkulationen. Du kan löpa högre risk att få en blodpropp.

  Din läkare kan vidta förebyggande åtgärder eller använda läkemedel för att minska risken att du får en blodpropp.
- du har svår ryggsmärta som inte försvinner, domningar eller svaghet eller förlust av frivilliga rörelser i ben, händer eller armar; svårigheter att kontrollera tarmtömning och urinblåsan (inkontinens). Dessa kan vara symtom på extramedullär hematopoes (EMH) och ryggmärgskompression
- 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. Du kommer endast att få Reblozyl om ditt blodtryck är under kontroll.
- du har ett tillstånd som påverkar styrkan på ditt skelett (osteopeni och osteoporos). Du kan ha en risk att lättare bryta dina ben.

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 och ge dig ett patientkort.
- 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 bröstmjölk.

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 och polysorbat 80

Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
Polysorbat 80: Detta läkemedel innhåller 0,1 mg polysorbat 80 per 25 mg/injektionsflaska eller 0,3 mg polysorbat 80 per 75 mg/injektionsflaska, motsvarande 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Reblozyl

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

Reblozyl ges via en injektion under huden (subkutant).

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 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.

Myelodysplastiskt 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.
- ömmande svullnad och stramhet i ben eller armar (blodproppar).
- svår ryggsmärta som inte försvinner, domningar eller svaghet eller förlust av frivilliga rörelser i ben, händer eller armar; svårigheter att kontrollera tarmtömning och urinblåsan (inkontinens). Dessa kan vara symtom på extramedullär hematopoes (EMH) och ryggmärgskompression.
- 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):

- Hosta.
- svårigheter att andas eller andfåddhet.
- ödem (svullnad) i ben eller händer.
- högt blodtryck utan symtom eller associerat med huvudvärk.
- övre luftvägsinfektion.
- influensa eller influensaliknande symtom.
- yrsel, huvudvärk.
- diarré, illamående.
- magont.
- rygg-, led- eller skelettsmärta.
- känna sig trött eller svag.
- svårigheter att somna eller att fortsätta att sova.
- förändringar i blodprovsresultat (ökning av leverenzymvärden, ökning av kreatininvärdet). Dessa kan vara tecken på lever- och njurproblem.
- Kramper, yrsel, oregelbunden hjärtrytm, mental förvirring. Dessa kan vara symtom på för mycket eller för lite av vissa mineraler i kroppen (elektrolytavvikelser).

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

- nedre luftvägsinfektion.
- svimning, känsla av att allt snurrar, känsla av förvirring.
- nedsatt aptit.
- magont.
- benbrott orsakade av olycka.
- muskelsmärta.
- bröstsmärta.
- muskelsvaghet.
- små runda röda/lila fläckar.
- lätt för att få blåmärken, blöder från näsan eller från tandköttet.
- intensiv huvudvärk lokaliserad på ena sidan av huvudet.
- hjärtat slår för snabbt (takykardi).

- rodnad, sveda och smärta vid injektionsstället (reaktioner på injektionsstället) eller svullnad och klåda vid injektionsstället (erytem på injektionsstället).
- njurarna fungerar inte som de ska.
- mer svettningar än vanligt.
- hög nivå av urinsyra i blodet (visat genom tester).
- inte tillräckligt med vätska i kroppen (uttorkning).
- urinvägsinfektion.
- skummande urin. Detta kan vara tecken på för mycket protein i urinen (proteinuri och albuminuri).
- andnöd när du tränar eller när du ligger ner. Detta kan vara ett tecken på hjärtsvikt.

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 ºC-8 ºC). 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.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

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 innehållsämnen är citronsyramonohydrat (E330), natriumcitrat (E331), polysorbat 80 (E433), sackaros, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering). Se avsnitt 2 – Reblozyl innehåller natrium och polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Reblozyl är ett vitt till benvitt pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska). Reblozyl levereras i injektionsflaskor av glas som innehåller 25 mg eller 75 mg luspatercept.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tillverkare
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

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

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

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

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

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

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

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

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

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

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

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

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

Oöppnad injektionsflaska
Förvaras i kylskåp (2 ºC-8 ºC). 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 ºC-8 ºC.

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) = Dosnivå (mg/kg) 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 dos. 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 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 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 oupplöst 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 kylen 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 injektionsvolymer och administreras på olika ställen, på samma anatomiska plats men på motsatta sidor av kroppen. 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.