

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 75 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.

Luspatercept wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Reblozyl sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen eingeleitet werden.

Dosierung

Vor jeder Reblozyl-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patienten bestimmt werden. Wenn vor der Dosisgabe eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat (EK) erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

Myelodysplastische Syndrome

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen.

Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen.

Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden. Bei Patienten mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn ein Patient kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen.

β -Thalassämie

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen.

Bei Patienten, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der Anfangsdosis 1,0 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen.

Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg einmal alle 3 Wochen hinaus erhöht werden.

Wenn ein Patient kein Ansprechen mehr zeigt (wenn die EK-Transfusionslast nach einem ersten Ansprechen wieder ansteigt), ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen.

MDS und β -Thalassämie

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen Luspatercept-Behandlung ohne Transfusionen, ist die Reblozyl-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Ist der Hb-Wert ohne Transfusionen für mindestens 3 Wochen $\geq 11,5$ g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert $\leq 11,0$ g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Wert (> 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe (Minimum 0,8 mg/kg) zu erwägen.

Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg gesenkt werden.

Die Dosisreduktionen während der Behandlung mit Luspatercept sind nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 1: Dosisreduktionen bei MDS

Aktuelle Dosis	Dosisreduktion
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabelle 2: Dosisreduktionen bei β -Thalassämie

Aktuelle Dosis	Dosisreduktion
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Wenn Patienten persistierende behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher aufweisen (siehe Abschnitt 4.8), ist mit der Behandlung zu warten, bis sich die Toxizität gebessert hat oder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt ist.

Nach einer Dosisverzögerung sollten Patienten wieder die vorherige Dosis oder eine reduzierte Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion erhalten.

Versäumte Dosen

Falls eine geplante Anwendung der Behandlung versäumt oder verzögert wurde, erhält der Patient so bald wie möglich Reblozyl und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patienten mit Verlust des Ansprechens

Wenn Patienten nicht mehr auf Reblozyl ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben für die jeweilige Indikation beschrieben, zu erwägen.

Behandlungsabbruch

Die Behandlung mit Reblozyl ist abzubrechen, wenn Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Reblozyl ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Gesamtbilirubin (BIL) > der oberen Normgrenze (ONG) und/oder Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) < 3 x ONG ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit ALT oder AST ≥ 3 x ONG oder Leberschädigung CTCAE Grad ≥ 3 kann aufgrund fehlender Daten keine spezielle Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 90 und ≥ 30 ml/min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) kann aufgrund fehlender klinischer Daten keine spezielle Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung bei Behandlungsbeginn ist die Nierenfunktion gemäß Versorgungsstandard engmaschig zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet myelodysplastische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen oder im Anwendungsgebiet β -Thalassämie bei Kindern im Alter unter 6 Monaten keinen relevanten Nutzen von Reblozyl. Nicht-klinische Daten siehe Abschnitt 5.3.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Reblozyl bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren ist für β -Thalassämie bisher noch nicht erwiesen. Nicht-klinische Daten siehe Abschnitt 5.3.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Nach Rekonstitution ist die Reblozyl-Lösung subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch zu injizieren. Das genaue, für den Patienten notwendige Gesamtdosisvolumen der rekonstituierten Lösung ist zu berechnen und langsam mit einer Spritze aus der/den Einzeldosis-Durchstechflasche/n zu entnehmen.

Die empfohlene maximale Menge des Arzneimittels pro Injektionsstelle ist 1,2 ml. Werden mehr als 1,2 ml benötigt, sollte das Gesamtvolumen gleichmäßig auf mehrere Injektionen aufgeteilt und an verschiedenen Stellen verabreicht werden.

Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind, muss für jede subkutane Injektion jeweils eine neue Spritze und Nadel verwendet werden. Es sollte nicht mehr als eine Dosis aus einer Durchstechflasche verabreicht werden.

Wurde die Reblozyl-Lösung nach Rekonstitution gekühlt, sollte sie 15–30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann. Dies ermöglicht eine angenehmere Injektion.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thromboembolische Ereignisse

Für Patienten mit β -Thalassämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten Patienten thromboembolische Ereignisse (TEEs) gemeldet. Gemeldete TEEs umfassten tiefe Venenthrombose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien und ischämischen Schlaganfall (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten mit TEEs waren splenektomiert und wiesen mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von TEE auf (z. B. Vorgeschichte von Thrombozytose oder gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie). Das Auftreten von TEE korrelierte nicht mit erhöhten Hb-Spiegeln. Der mögliche Nutzen der Behandlung mit Luspatercept sollte gegen das potenzielle Risiko von TEEs bei β -Thalassämie-Patienten mit Splenektomie und mit anderen Risikofaktoren für die Entwicklung von TEE abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien sollte bei Patienten mit β -Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

Erhöhter Blutdruck

In kontrollierten klinischen Studien bei MDS und β -Thalassämie verzeichneten Patienten, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Verabreichung überwacht werden. Im Falle einer persistierenden Hypertonie oder von Verschlechterungen einer vorbestehenden Hypertonie, ist die Hypertonie der Patienten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien zu behandeln.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Eisenchelatoren beeinflusste die Pharmakokinetik von Luspatercept nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Reblozyl eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Reblozyl muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Reblozyl darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist (siehe Abschnitt 4.3).

Zur Anwendung von Reblozyl bei schwangeren Frauen liegen bislang keine Daten vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Reblozyl ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Reblozyl abzusetzen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Luspatercept / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Luspatercept wurde in der Milch lactierender Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der unbekannt Nebenwirkungen von Reblozyl bei Neugeborenen/Säuglingen muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während der Therapie mit Luspatercept und für 3 Monate nach der letzten Dosis zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Reblozyl zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Luspatercept auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Basierend auf Ergebnissen bei Tieren kann Luspatercept die weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Reblozyl hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Reaktionsfähigkeit bei der Ausführung dieser Aufgaben kann aufgrund des Risikos von Ermüdung, Vertigo, Schwindelgefühl oder Synkope beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten daher angewiesen werden, vorsichtig zu sein, bis sie etwaige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kennen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Myelodysplastische Syndrome

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Reblozyl erhalten haben, (mindestens 15 % der Patienten) waren Ermüdung, Diarrhoe, Asthenie, Übelkeit, Schwindelgefühl, Rückenschmerzen und Kopfschmerzen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Grad 3

oder höher (mindestens 2 % der Patienten) umfassten Synkope/Präsynkope, Ermüdung, Hypertonie und Asthenie. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (mindestens 2 % der Patienten) waren Harnwegsinfektionen, Rückenschmerzen und Synkope.

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

Bei 2,0 % der Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einem Abbruch der Behandlung. Die Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen der Behandlung im Luspatercept-Behandlungsarm führten, waren Ermüdung und Kopfschmerzen.

β-Thalassämie

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Reblozyl erhalten haben, (mindestens 15 % der Patienten) waren Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und Arthralgie. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Grad 3 oder höher war Hyperurikämie. Zu den schwerwiegendsten gemeldeten Nebenwirkungen gehörten die thromboembolischen Ereignisse tiefe Venenthrombose, ischämischer Schlaganfall, Pfortaderthrombose und Lungenembolie (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei 2,6 % der Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einem Abbruch der Behandlung. Die Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen der Behandlung im Luspatercept-Behandlungsarm führten, waren Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen und Kopfschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle 3 ist die jeweils höchste Häufigkeit der beobachteten und gemeldeten Nebenwirkung aus den beiden pivotalen Studien bei MDS und β-Thalassämie dargestellt. Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystem-Organklasse und nach bevorzugtem Begriff geordnet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3. Nebenwirkungen bei MDS- und β-Thalassämie-Patienten, die mit Reblozyl behandelt wurden

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β-Thalassämie
Erkrankungen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	Sehr häufig	Häufig
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig	Häufig
	Infektion der oberen Luftwege	Häufig	Sehr häufig
	Influenza	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Sehr häufig	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Synkope/Präsynkope	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo/Lagerungsvertigo	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie~	Häufig	Häufig
	thromboembolische Ereignisse§	Häufig	Häufig

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β -Thalassämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthralgie	Häufig	Sehr häufig
	Knochenschmerzen	Häufig	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Sehr häufig	Sehr häufig
	Asthenie	Sehr häufig	Häufig
	Reaktionen an der Injektionsstelle [#]	Häufig	Häufig

* Überempfindlichkeit umfasst Augenlidödem, Arzneimittelüberempfindlichkeit, geschwollenes Gesicht, Schwellung um die Augenhöhle, Gesichtsoedem, Angioödem, Lippe geschwollen, Medikamentenausschlag.

~ Hypertone Reaktion umfasst essenzielle Hypertonie, Hypertonie und hypertensive Krise.

[#] Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.

[§] Thromboembolische Ereignisse umfassen tiefe Venenthrombose, Pfortaderthrombose, ischämischer Schlaganfall und Lungenembolie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Knochenschmerzen

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

Arthralgie

Arthralgie wurde bei 19,3 % der mit Luspatercept behandelten β -Thalassämie-Patienten (Placebo 11,9 %) und bei 5,2 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten (Placebo 11,8 %) berichtet. Bei mit Luspatercept behandelten β -Thalassämie-Patienten führte Arthralgie bei 2 Patienten zum Behandlungsabbruch (0,9 %).

Hypertonie

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

Bei mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten wurden bei 5 Patienten (3,3 %) Ereignisse Grad 3 berichtet und bei drei Patienten (3,9 %), die Placebo erhielten. Kein Patient brach aufgrund von Hypertonie ab.

Bei mit Luspatercept behandelten β -Thalassämie-Patienten wurden bei 4 Patienten (1,8 %) Ereignisse Grad 3 berichtet (0,0 % Placebo). Kein Patient brach aufgrund von Hypertonie ab. Siehe Abschnitt 4.4.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Augenlidödem, Arzneimittelüberempfindlichkeit, geschwollenes Gesicht, Schwellung um die Augenhöhle, Gesichtsoedem, Angioödem, Lippe geschwollen, Medikamentenausschlag) wurden bei 4,6 % der mit Luspatercept behandelten MDS-

Patienten (2,6 % Placebo) und bei 4,5 % der β -Thalassämie-Patienten (1,8 % Placebo) berichtet. In klinischen Studien waren alle Ereignisse Grad 1/2. Bei β -Thalassämie-Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, führte Überempfindlichkeit bei einem Patienten (0,4 %) zum Behandlungsabbruch.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse (einschließlich tiefer Venenthrombose, Pfortaderthrombose, ischämischem Schlaganfall und Lungenembolie) traten bei 3,6 % der mit Luspatercept behandelten β -Thalassämie-Patienten (Placebo 0,9 %) auf. Alle Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die sich einer Splenektomie unterzogen hatten und die mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Bei MDS-Patienten wurde hinsichtlich TEEs kein Unterschied zwischen dem Luspatercept- und dem Placebo-Arm beobachtet. Siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

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

In klinischen Studien zu β -Thalassämie ergab eine Analyse von 284 β -Thalassämie-Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden und auf Antikörper gegen Luspatercept getestet werden konnten, dass 4 (1,4 %) β -Thalassämie-Patienten behandlungsbedingte Antikörper gegen Luspatercept aufwiesen, darunter 2 (0,7 %) β -Thalassämie Patienten, bei denen neutralisierende Antikörper gegen Luspatercept gefunden wurden.

Die Serumkonzentration von Luspatercept nahm tendenziell ab, wenn neutralisierende Antikörper vorhanden waren. Bei Patienten mit Antikörpern gegen Luspatercept wurden keine schweren systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen an der Injektionsstelle und dem Vorhandensein von Antikörpern gegen Luspatercept.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Luspatercept kann zu einem Anstieg der Hb-Spiegel über den gewünschten Wert führen. Im Falle einer Überdosierung sollte mit der Weiterbehandlung mit Luspatercept gewartet werden, bis der Hb-Wert ≤ 11 g/dl ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, andere Antianämika, ATC-Code: B03XA06

Wirkmechanismus

Luspatercept, ein Erythrozyten-Reifungs-Aktivator, ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das an ausgewählte Liganden der TGF- β -Familie (Transforming growth factor beta) bindet. Durch Bindung an spezifische endogene Liganden (z. B. GDF-11, Activin B) hemmt Luspatercept den Smad2/3-Signalweg und ermöglicht so die erythroide Reifung über Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen (Normoblasten) in der späten Phase der Erythropoese im Knochenmark. Der Smad2/3-Signalweg ist in Krankheitsmodellen, die sich durch eine ineffiziente Erythropoese auszeichnen, d. h. MDS und β -Thalassämie, und im Knochenmark von MDS-Patienten abnorm hoch.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Myelodysplastische Syndrome

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) bei erwachsenen Patienten mit Anämie, die EK-Transfusionen (≥ 2 Einheiten/8 Wochen) aufgrund ihres sehr niedrigen, niedrigen oder intermediären Risiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) benötigten und Ringsideroblasten aufwiesen ($\geq 15\%$). Die Patienten mussten entweder eine vorherige Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) ohne ausreichendes Ansprechen erhalten haben, für ESA nicht geeignet (definiert als unwahrscheinliches Ansprechen auf die ESA-Behandlung bei Serum-Erythropoetin (EPO) > 200 U/l) sein, oder eine Unverträglichkeit gegenüber ESA-Behandlung aufweisen. Patienten mit 5q-Syndrom (MDS del(5q)) waren von der Studie ausgeschlossen.

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

Insgesamt 229 Patienten wurden randomisiert, um entweder Luspatercept 1,0 mg/kg (n = 153) oder Placebo (n = 76) subkutan alle 3 Wochen zu erhalten. Insgesamt 128 (83,7 %) bzw. 68 (89,5 %) der Patienten, die Luspatercept bzw. Placebo erhielten, schlossen 24 Behandlungswochen ab. Insgesamt 78 (51 %) bzw. 12 (15,8 %) der Patienten, die Luspatercept bzw. Placebo erhielten, schlossen 48 Behandlungswochen ab. Eine Dosisanpassung bis 1,75 mg/kg war erlaubt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Hb-Wert verzögert oder reduziert werden. Alle Patienten waren geeignet für Best Supportive Care (BSC), die EK-Transfusionen, Eisenchelatoren, Einsatz von Antibiotika, antiviraler und antimykotischer Therapie sowie Nahrungsergänzungsmittel je nach Bedarf umfasste. Die wichtigsten Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn bei Patienten mit MDS in ACE-536-MDS-001 sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Ausgangs-Merkmale bei MDS-Patienten mit < 5 % Blasten im Knochenmark in ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Demografische Daten		
Alter^a (Jahre) Median (min.; max.)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
Alterskategorien, n (%)		
< 64 Jahre	29 (19,0)	16 (21,1)
65–74 Jahre	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	94 (61,4)	50 (65,8)
Weiblich	59 (38,6)	26 (34,2)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Schwarz	1 (0,7)	0 (0,0)
Weiß	107 (69,9)	51 (67,1)
Nicht erfasst oder berichtet	44 (28,8)	24 (31,6)
Weitere Angaben	1 (0,7)	1 (1,3)
Krankheitsmerkmale		
Serum EPO (U/l) Kategorien^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 bis 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
keine Angaben	1 (0,7)	0
Serumferritin-Konzentration (µg/l) Median (min, max)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
IPSS-R Klassifizierung Risikokategorie, n (%)		
Sehr niedrig	18 (11,8)	6 (7,9)
Niedrig	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediär	25 (16,3)	13 (17,1)
Andere	1 (0,7)	0
Ausgangswert der EK-Transfusionslast/8 Wochen^c, n (%)		
≥ 6 Einheiten	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 und < 8 Einheiten	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 und < 12 Einheiten	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 Einheiten	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 Einheiten	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 und < 6 Einheiten	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 Einheiten	46 (30,1)	20 (26,3)
Hämoglobin^d (g/dl) Median (min.; max.)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
SF3B1, n (%)		
Mutiert	149 (92,2)	65 (85,5)
Unmutiert	12 (7,8)	10 (13,2)
keine Angaben	0	1 (1,3)

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

^a Zeit seit der ursprünglichen MDS-Diagnose war definiert als die Anzahl der Jahre vom Datum der ursprünglichen Diagnose bis zum Datum der Einwilligung nach erfolgter Aufklärung.

^b Der Ausgangs-EPO-Wert wurde definiert als höchster EPO-Wert innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats.

^c Erhoben über 16 Wochen vor der Randomisierung.

^d Der Ausgangs-Hämoglobin-Wert wurde definiert als letzter Wert, der zum oder vor dem Zeitpunkt der ersten Dosis des Prüfpräparats (PP) gemessen wurde. Nach Anwendung der 14/3-Tage-Regel wurde der Ausgangs-Hb-Wert definiert als der niedrigste Hb-Wert innerhalb von 35 Tagen vor oder am Tag der ersten Dosis des PP.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind unten zusammengefasst.

Tabelle 5. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit MDS in ACE-536-MDS-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Primärer Endpunkt		
• RBC-TI ≥ 8 Wochen (Woche 1–24) Anzahl der Responder (Ansprechrate %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Standard-Risikodifferenz der Ansprechrate (95 % KI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Odds Ratio (95 % KI) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-Wert ^a	< 0,0001	
Sekundäre Endpunkte		
• RBC-TI ≥ 12 Wochen (Woche 1–24) Anzahl der Responder (Ansprechrate %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Standard-Risikodifferenz der Ansprechrate (95 % KI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Odds Ratio (95 % KI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-Wert ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 Wochen (Woche 1–48) Anzahl der Responder (Ansprechrate %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Standard-Risikodifferenz der Ansprechrate (95 % KI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Odds Ratio (95 % KI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-Wert ^a	0,0003	
Häufigkeit der Transfusionsereignisse^c		
• Wochen 1–24 Intervall Transfusionsrate (95% KI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relatives Risiko versus Placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• Wochen 25–48 Intervall Transfusionsrate (95% KI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relatives Risiko versus Placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
RBC-Transfusionseinheiten^c		
• Wochen 1–24 Transfusionslast vor Therapiebeginn < 6 Einheiten/8 Wochen LS-Mittelwert (SE) 95% KI für LS-Mittelwert	7,2 (0,58) 6,0; 8,3	12,8 (0,82) 11,1; 14,4
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept versus Placebo) 95% KI für LS-Mittelwert-Differenz	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Transfusionslast vor Therapiebeginn < 6 Einheiten/8 Wochen LS-Mittelwert (SE) 95% KI für LS-Mittelwert	18,9 (0,93) 17,1; 20,8	23,7 (1,32) 21,1; 26,4
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept versus Placebo) 95% KI für LS-Mittelwert-Differenz	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• Wochen 25–48 Transfusionslast vor Therapiebeginn < 6 Einheiten/8 Wochen LS-Mittelwert (SE) 95% KI für LS-Mittelwert	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8(0,82) 10,1; 13,4
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept versus Placebo) 95% KI für LS-Mittelwert-Differenz	-4,3 (1,00) -6,3; -2,3	

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Transfusionslast vor Therapiebeginn < 6 Einheiten/8 Wochen LS-Mittelwert (SE) 95% KI für LS-Mittelwert	19,6 (1,13) 17,4; 21,9	22,9 (1,60) 19,7; 26,0
LS-Mittelwert-Differenz (SE) (Luspatercept versus Placebo) 95% KI für LS-Mittelwert-Differenz	-3,3 (1,96) -7,1; 0,6	

RBC-TI: EK-Transfusionsunabhängig; KI: Konfidenzintervall

^a Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert für die durchschnittliche Transfusionslast vor Therapiebeginn (≥ 6 Einheiten *versus* < 6 Einheiten pro 8 Wochen) und den IPSS-R-Wert vor Therapiebeginn (sehr niedrig bzw. niedrig *versus* mittel).

^b Nach dem Besuchstermin zur Krankheitsbeurteilung in Woche 25 brachen Patienten, die keinen Nutzen mehr verzeichneten, die Therapie ab. Im Vergleich zu Luspatercept-Patienten trugen weniger Placebo-Patienten Daten zur Beurteilung späterer Zeitpunkte bei (n = 78 bzw. n = 12).

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

Ein Behandlungseffekt zugunsten von Luspatercept gegenüber Placebo wurde hinsichtlich der Transfusionsunabhängigkeit ≥ 12 Wochen (während der Wochen 1 bis 24) wurde bei fast allen Subgruppen, einschließlich Patienten mit hohem endogenen EPO-Spiegel (200–500 U/l) vor Therapiebeginn, beobachtet 23,3 % *versus* 0 %; explorative Analyse).

Für die Gruppe mit einer Transfusionslast von ≥ 8 Einheiten/8 Wochen liegen nur begrenzt Daten vor. Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit einer Transfusionslast von > 12 Einheiten/8 Wochen nicht nachgewiesen.

Explorative Ergebnisse

Tabelle 6. Explorative Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit MDS in ACE-536-MDS-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
• Woche 1–24		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 % KI)	81 (52,9) (44,72; 61,05)	9 (11,8) (5,56; 21,29)
Reduktion der EK-Transfusion um 4 Einheiten/8 Wochen, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Mittlerer Anstieg des Hämoglobins von $\geq 1,5$ g/dl für 8 Wochen, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Woche 1–48		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 % KI)	90 (58,8) (50,59; 66,71)	13 (17,1) (9,43; 27,47)
Reduktion der EK-Transfusion um 4 Einheiten/8 Wochen, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Mittlerer Anstieg des Hämoglobins von $\geq 1,5$ g/dl für 8 Wochen, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Mittlere Veränderung des Mittelwerts des Serumferritins gegenüber dem Ausgangswert mit Imputation der Ausgangswerte (ITT-Population)		
Mittlere Veränderung des Mittelwerts des Serumferritins gegenüber dem Ausgangswert im Durchschnitt der Wochen 9 bis 24 ($\mu\text{g/L}$) ^b LS-Mittelwert (SE) 95%-KI für LS-Mittelwert	9,9 (47,09) -82,9; 102,7	190,0 (60,30) 71,2; 308,8
Behandlungsvergleich (Luspatercept vs. Placebo)^c		
LS-Mittelwert-Differenz 95%-KI für LS-Mittelwert-Differenz	-180,1 (65,81) 309,8; -50,4	

^a mHI-E = Modified Haematologic Improvement – erythroid. Der Anteil der Patienten, die die HI-E-Kriterien gemäß den Kriterien der International Working Group (IWG) 2006 anhaltend über einen Zeitraum von 56 aufeinanderfolgenden Tagen während des angegebenen Behandlungszeitraums erfüllen. Für Patienten mit einer EK-Transfusionslast von ≥ 4 Einheiten/8 Wochen als Ausgangswert wurde mHI-E definiert als eine Reduktion der EK-Transfusionen um mindestens 4 Einheiten/8 Wochen. Für Patienten mit einer EK-Transfusionslast von < 4 Einheiten/8 Wochen als Ausgangswert wurde mHI-E definiert als ein mittlerer Anstieg des Hb-Wertes von $\geq 1,5$ g/dl für 8 Wochen ohne EK-Transfusion.

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

^c Um den Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (einschließlich des nominalen p-Wertes) zu vergleichen, wurde die Kovarianzanalyse verwendet, und zwar mit der Veränderung des Serumferritins als abhängige Variable, der Behandlungsgruppe (2 Stufen) als Faktor und des Serumferritinwerts vor Therapiebeginn als Kovariate, stratifiziert nach durchschnittlichem EK-Transfusionsbedarf (≥ 6 Einheiten versus < 6 Einheiten Erythrozyten je 8 Wochen) und IPSS-R-Ausgangswert (sehr niedrig bzw. niedrig vs. mittel).

Die mediane Dauer des längsten EK-transfusionsunabhängigen (RBC-TI) Zeitraums bei Respondern im Luspatercept-Behandlungsarm betrug 30,6 Wochen.

62,1 % (36/58) der Luspatercept-Responder, die RBC-TI ≥ 8 Wochen in Woche 1-24 erreichten, hatten zum Zeitpunkt der Analyse zwei oder mehr Episoden von RBC-TI.

β -Thalassämie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) untersucht. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit β -Thalassämie-assoziiierter Anämie, die auf EK-Transfusionen von 6 bis 20 Einheiten/24 Wochen ohne transfusionsfreien Zeitraum von > 35 Tagen/24 Wochen angewiesen waren.

Die Patienten im Luspatercept- und im Placebo-Arm wurden mindestens 48 und bis zu 96 Wochen lang behandelt. Nach Entblindung konnten die Placebo-Patienten zu Luspatercept wechseln.

Insgesamt 336 erwachsene Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Luspatercept 1,0 mg/kg (n = 224) oder Placebo (n = 112) subkutan alle 3 Wochen. Dositration bis 1,25 mg/kg war erlaubt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Hb-Wert verzögert oder reduziert werden. Alle Patienten waren geeignet für BSC, die EK-Transfusionen, Eisenchelatoren, Einsatz von Antibiotika, antiviraler und antimykotischer Therapie sowie Nahrungsergänzungsmitteln je nach Bedarf umfasste. Die Studie schloss Patienten mit Hämoglobin-S- β -Thalassämie oder alpha(α)-Thalassämie oder mit schweren Organschäden (Lebererkrankung, Herzerkrankung, Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz) aus. Patienten mit einer kürzlichen TVT, Schlaganfall oder Behandlung mit ESA, Immunsuppressivum oder Hydroxyharnstoff waren ebenfalls ausgeschlossen. Die wichtigsten Ausgangs-Krankheitsmerkmale der Patienten mit β -Thalassämie in ACE-536-B-THAL-001 sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ausgangs-Merkmale der Patienten mit β -Thalassämie in ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Demografische Daten		
Alter (Jahre) Median (min.; max.)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Alterskategorien, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 bis ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	92 (41,1)	49 (43,8)
Weiblich	132 (58,9)	63 (56,3)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Asiatisch	81 (36,2)	36 (32,1)
Schwarz	1 (0,4)	0
Weiß	122 (54,5)	60 (53,6)
Nicht erfasst oder berichtet	5 (2,2)	5 (4,5)
Andere	15 (6,7)	11 (9,8)
Krankheitsmerkmale		
Hb-Schwellenwert vor Transfusionen^a, 12-wöchige Vorlaufzeit (g/dl) Median (min.; max.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,16 (6,2; 11,5)
Ausgangs-Transfusionslast 12 Wochen Median (min.; max.) (Einheiten/12 Wochen) (Woche -12 bis Tag 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
β-Thalassämie Genmutation Gruppierung, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- $\beta 0/\beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Keine Angaben ^b	1 (0,4)	0

^a Der 12-wöchige Schwellenwert vor Transfusionen wurde definiert als Mittelwert von allen dokumentierten Hb-Werten eines Patienten vor Transfusionen während der 12 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1.

^b „Keine Angaben“ bedeutet, dass die Population Patienten umfasst, für die bei den angeführten Parametern kein Wert eingetragen wurde.

Die Studie wurde für Analysen entblindet, sobald alle Patienten mindestens 48 Wochen Behandlung erhalten hatten oder die Behandlung abgebrochen worden war.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind unten zusammengefasst.

Tabelle 8. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit β -Thalassämie in ACE-536-B-THAL-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
≥ 33 % Reduktion der EK-Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert mit einer Reduktion um mindestens 2 Einheiten für 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zum 12-wöchigen Intervall vor der Behandlung		
Primärer Endpunkt – Woche 13–24	48 (21,4)	5 (4,5)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	17,0 (10,4; 23,6)	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Woche 37–48	44 (19,6)	4 (3,6)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-Wert ^b	< 0,0001	

Endpunkt	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
≥ 50 % Reduktion der EK-Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert mit einer Reduktion um mindestens 2 Einheiten für 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zum 12-wöchigen Intervall vor der Behandlung		
Woche 13–24	17 (7,6)	2 (1,8)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	5,8 (1,6; 10,1)	
p-Wert ^b	0,0303	
Woche 37–48	23 (10,3)	1 (0,9)
Differenz der Anteile (95 % KI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-Wert ^b	0,0017	

KI: Konfidenzintervall.

^a Differenz der Anteile (Luspatercept + BSC – Placebo + BSC) und 95 % KI geschätzt nach dem unbedingten exakten Test.

^b P-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach geografischer Region.

Explorative Ergebnisse

Tabelle 9. Explorative Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit β -Thalassämie in ACE-536-B-THAL-001

Endpunkt	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
≥ 33 % Reduktion der EK-Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert mit einer Reduktion um mindestens 2 Einheiten für 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zum 12-wöchigen Intervall vor der Behandlung		
Alle aufeinanderfolgenden 12 Wochen*	158 (70,5)	33 (29,5)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	41,1 (30,7; 51,4)	
Alle aufeinanderfolgenden 24 Wochen*	92 (41,1)	3 (2,7)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	38,4 (31,3; 45,5)	
≥ 50 % Reduktion der EK-Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert mit einer Reduktion um mindestens 2 Einheiten für 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zum 12-wöchigen Intervall vor der Behandlung		
Alle aufeinanderfolgenden 12 Wochen*	90 (40,2)	7 (6,3)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	33,9 (26,1; 41,8)	
Alle aufeinanderfolgenden 24 Wochen*	37 (16,5)	1 (0,9)
Differenz der Anteile (95% KI) ^a	15,6 (10,5; 20,8)	
Änderung des Least-Square (LS)-Mean gegenüber dem Ausgangswert der Transfusionslast (EK-Einheiten/48 Wochen)		
Woche 1 bis Woche 48		
LS-Mean	-4,67	+1,16
LS-Mean-Differenz (Luspatercept – Placebo) (95 % KI) ^c	-5,83 (-7,01; -4,6)	
Woche 49 bis Woche 96		
LS-Mean	-5,66	+2,19
LS-Mean-Differenz (Luspatercept – Placebo) (95 % KI) ^c	-7,84 (-14,44; -1,25)	

KI: Konfidenzintervall.

^a Differenz der Anteile (Luspatercept + BSC – Placebo + BSC) und 95 % KI geschätzt nach dem unbedingten exakten Test.

^b Schätzungen basieren auf einem ANCOVA-Modell mit geografischen Regionen und Transfusionslast-Ausgangswert als Kovariaten.

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

80,4 % (127/158) der Luspatercept-Responder, die mindestens eine 33 %ige Reduktion der Transfusionslast während eines Intervalls von 12 aufeinanderfolgenden Wochen erreichten, hatten zum Zeitpunkt der Analyse 2 oder mehr Episoden des Ansprechens.

Kinder und Jugendliche

Myelodysplastische Syndrome

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Reblozyl eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in myelodysplastischen Syndromen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

β-Thalassämie

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Reblozyl in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Alter von mehr als 6 Monaten für β-Thalassämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei gesunden Freiwilligen und bei Patienten wird Luspatercept nach subkutaner Verabreichung langsam resorbiert, wobei die maximale Serumkonzentration (C_{max}) in allen Dosisstufen oft etwa 7 Tage nach der Dosisgabe beobachtet wird. Aus der Populations-pharmakokinetischen (PK) Analyse geht hervor, dass die Resorption von Luspatercept in den Blutkreislauf über den Bereich der untersuchten Dosen hinweg linear erfolgt und die Resorption vom Ort der subkutanen Injektion (Oberarm, Oberschenkel oder Bauch) nicht signifikant beeinflusst wird. Die interindividuelle Variabilität der Fläche unter der Kurve (area under the curve; AUC) betrug etwa 38 % bei MDS-Patienten und 36 % bei β-Thalassämie-Patienten.

Verteilung

Bei den empfohlenen Dosen betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 9,68 l für MDS-Patienten und 7,08 l für β-Thalassämie-Patienten. Das geringe Verteilungsvolumen deutet darauf hin, dass Luspatercept hauptsächlich auf extrazelluläre Flüssigkeiten beschränkt bleibt, im Einklang mit seiner großen Molekülmasse.

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Luspatercept von allgemeinen Proteinabbauprozessen zu Aminosäuren katabolisiert wird.

Elimination

Es ist nicht zu erwarten, dass Luspatercept aufgrund der großen Molekülmasse, welche für die glomeruläre Barriere zu groß ist, über den Urin ausgeschieden wird. Bei den empfohlenen Dosen betrug die mittlere scheinbare Gesamt-Clearance 0,516 l/d für MDS-Patienten und 0,437 l/d für β-Thalassämie-Patienten. Die mittlere Halbwertszeit im Serum lag bei ungefähr 13 Tagen für MDS-Patienten und 11 Tagen für β-Thalassämie-Patienten.

Linearität/Nicht-Linearität

Der Anstieg von Luspatercept C_{max} und AUC im Serum ist ungefähr proportional zur Erhöhung der Dosis von 0,125 bis 1,75 mg/kg. Die Luspatercept-Clearance war unabhängig von Dosis oder Zeit.

Bei Verabreichung alle drei Wochen erreicht die Serumkonzentration von Luspatercept den Steady State nach 3 Dosen bei einem Kumulationsquotienten von etwa 1,5.

Hämoglobin-Ansprechen

Bei Patienten, die < 4 Einheiten von EK-Transfusionen in den 8 Wochen vor der Studie erhielten, erhöhte sich das Hb innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung und der Anstieg korrelierte mit der Zeit bis zum Erreichen von Luspatercept C_{max} . Der größte mittlere Hb-Anstieg wurde nach der ersten Dosis verzeichnet, mit weiteren kleineren Anstiegen nach weiteren Dosen. Der Hb-Spiegel erreichte ungefähr 6 bis 8 Wochen nach der letzten Dosis (0,6 bis 1,75 mg/kg) wieder den Ausgangswert. Die zunehmende Serumexposition (AUC) von Luspatercept war mit einem größeren Hb-Anstieg bei Patienten mit MDS oder β -Thalassämie verbunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Populations-PK-Analyse für Luspatercept umfasste Patienten im Alter von 18 bis 95 Jahren, mit einem medianem Alter von 72 Jahren bei MDS-Patienten und von 32 Jahren für β -Thalassämie-Patienten. Über die Altersgruppen (< 65, 65–74 und \geq 75 Jahre für MDS-Patienten; 18–23, 24–31, 32–41 und 42–66 Jahre für β -Thalassämie-Patienten) hinweg wurde kein klinisch signifikanter Unterschied in der AUC oder Clearance festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Die Populations-PK-Analyse für Luspatercept umfasste Patienten mit normaler Leberfunktion (BIL, ALT und AST \leq ONG; N = 207), leichter Leberfunktionsstörung (BIL > 1–1,5 x ONG und ALT oder AST > ONG; N = 160), mittelschwerer Leberfunktionsstörung (BIL > 1,5–3 x ONG, alle ALT oder AST; N = 138) oder schwerer Leberfunktionsstörung (BIL > 3 x ONG, alle ALT oder AST; N = 40), wie in den Kriterien für Leberfunktionsstörung des National Cancer Institute definiert. Auswirkungen der Leberfunktionskategorien, erhöhten Leberenzymwerte (ALT oder AST, bis zu 3 x ONG) und erhöhtes Gesamt-BIL (4–246 μ mol/l) auf die Luspatercept-Clearance wurden nicht beobachtet. Zwischen den Leberfunktionsgruppen wurde kein klinisch signifikanter Unterschied im mittleren Steady State C_{max} und AUC festgestellt. Die PK-Daten sind nicht ausreichend für Patienten mit Leberenzymwerten (ALT oder AST) \geq 3 x ONG.

Nierenfunktionsstörung

Die Populations-PK-Analyse für Luspatercept umfasste Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m², N = 315), leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m², N = 171) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30 bis 59 ml/min/1,73 m², N = 59). Es wurde zwischen den Nierenfunktionsgruppen kein klinisch signifikanter Unterschied im mittleren Steady State C_{max} und AUC festgestellt. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder terminaler Nierenerkrankung sind PK-Daten nicht verfügbar.

Andere intrinsische Faktoren

Die folgenden Populations-Merkmale haben keine klinisch signifikante Wirkung auf Luspatercept AUC oder Clearance: Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit (Asiaten *versus* Weiße).

Die folgenden Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn hatten keine klinische signifikante Wirkung auf die Luspatercept-Clearance: Serum-Erythropoetinspiegel, EK-Transfusionslast, MDS-Ringsideroblasten, β -Thalassämie-Genotyp (β 0/ β 0 *versus* non- β 0/ β 0) und Splenektomie.

Das Verteilungsvolumen und die Clearance von Luspatercept erhöhten sich mit zunehmendem Körpergewicht, was das körperlängsbasierte Dosierungsschema unterstützt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei einmaliger und bei wiederholter Gabe

Nach wiederholter Verabreichung von Luspatercept traten bei Ratten folgende Toxizitäten auf: membranproliferative Glomerulonephritis; Verstopfung, Nekrosen und/oder Mineralisation der

Nebennieren; hepatozelluläre Vakuolisierung und Nekrose; Mineralisation des Drüsenmagens und verminderte Herz- und Lungengewichte ohne damit verbundene histologische Befunde.

Geschwollene hintere Extremitäten/Füße wurden in mehreren Studien an Ratten und Kaninchen beobachtet (einschließlich der Untersuchungen bei Jungtieren und zur Reproduktionstoxizität). Bei einem der Jungtiere der Ratten korrelierte dies histopathologisch mit der Bildung von neuem Knochengewebe, Fibrose und Entzündung. Membranoproliferative Glomerulonephritis wurde auch bei Affen beobachtet. Zusätzliche Toxizitäten bei Affen umfassten: vaskuläre Degeneration und entzündliche Infiltrate im Plexus choroideus.

Für die 6-monatige Toxizitätsstudie, die längste Studiendauer an Affen, lag die Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NOAEL) bei 0,3 mg/kg (dies entspricht dem 0,3fachen der klinischen Exposition von 1,75 mg/kg alle 3 Wochen). Für Ratten wurde kein NOAEL bestimmt, die niedrigste Dosis mit beobachteter schädlicher Wirkung (LOAEL) lag in der 3-monatigen Studie an Ratten bei 1 mg/kg (entsprechend dem 0,9fachen der klinischen Exposition von 1,75 mg/kg alle 3 Wochen).

Karzinogenese und Mutagenese

Bisher wurden keine Studien zur Kanzerogenität oder zur Mutagenität von Luspatercept durchgeführt. Hämatologische Malignitäten wurden bei 3 von 44 Ratten festgestellt, die in der höchsten Dosisgruppe (10 mg/kg) zur definitiven Bewertung der Toxizität bei Jungtieren untersucht wurden. Ein Auftreten dieser Tumoren bei jungen Tieren ist ungewöhnlich und ein Zusammenhang zur Luspatercept-Therapie kann nicht ausgeschlossen werden. Die Dosis von 10 mg/kg, bei welcher Tumoren beobachtet wurden, entspricht etwa der vierfachen Exposition einer klinischen Dosis von 1,75 mg/kg alle drei Wochen.

Keine anderen proliferativen oder präneoplastischen Läsionen, die auf Luspatercept zurückzuführen wären, wurden bei anderen Spezies in anderen nicht-klinischen Sicherheitsstudien mit Luspatercept beobachtet, einschließlich der 6-monatigen Studie an Affen.

Fertilität

In einer Fertilitätsstudie bei Ratten reduzierte die Verabreichung von Luspatercept an weibliche Tiere in höheren Dosen als die momentan empfohlene höchste Dosis beim Menschen die durchschnittliche Anzahl der Corpora lutea, Implantationen und lebensfähigen Embryonen. Keine derartigen Wirkungen wurden beobachtet, wenn die Exposition bei Tieren das 1,5fache der klinischen Exposition betrug. Die Auswirkungen auf die Fertilität bei weiblichen Ratten waren reversibel nach einer 14-wöchigen Erholungsphase.

Die Verabreichung von Luspatercept an männliche Ratten in Dosen, die höher waren als die derzeit empfohlene Höchstdosis beim Menschen, hatte keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane oder auf ihre Fähigkeit, sich zu paaren und lebensfähige Embryonen zu zeugen. Die höchste bei männlichen Ratten untersuchte Dosis ergab etwa das 7fache der klinischen Exposition.

Embryofetale Entwicklung (embryo-fetal development; EFD)

Toxikologische Studien zur embryofetalen Entwicklung (zur Ermittlung des Dosisbereichs und zur abschließenden Beurteilung) wurden an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt. In den entscheidenden Studien wurden zweimal während der Organogenese Dosen von bis zu 30 mg/kg oder 40 mg/kg wöchentlich verabreicht. Luspatercept wirkte bei der Ratte selektiv entwicklungstoxisch (Muttertier nicht betroffen; Fetus betroffen), beim Kaninchen entwicklungstoxisch für das Muttertier und für den Fetus (Muttertier und Fetus betroffen). Es gab bei beiden Spezies embryofetale Wirkungen, darunter Reduktion der Anzahl lebender Feten und der fetalen Körpergewichte, Anstieg von Resorptionen, Postimplantationsverluste, Skelettveränderungen und bei Feten von Kaninchen Fehlbildungen der Rippen und Wirbel. Bei beiden Spezies wurden in den EFD-Studien Effekte von Luspatercept in der niedrigsten untersuchten Dosis, 5 mg/kg, beobachtet, welche einer geschätzten Exposition bei Ratten und Kaninchen von etwa dem 2,7fachen bzw. 5,5fachen der geschätzten klinischen Exposition entspricht.

Prä- und postnatale Entwicklung

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung mit Dosisstufen von 3, 10 oder 30 mg/kg, verabreicht einmal alle 2 Wochen von Trächtigkeitstag (TT) 6 bis zum postnatalen Tag (PNT) 20, waren die schädlichen Wirkungen bei allen Dosen geringeres Körpergewicht der F₁-Jungtiere bei beiden Geschlechtern bei der Geburt, während der Stillzeit und nach der Entwöhnung (PNT 28); geringeres Körpergewicht im Zeitraum vor der Paarung (Woche 1 und 2) bei den F₁-Weibchen (schädlich nur bei Dosis 30 mg/kg) und geringeres Körpergewicht in F₁-Männchen im Zeitraum vor der Paarung, während und nach der Paarung und mikroskopische Nierenbefunde bei F₁-Jungtieren. Weitere, nicht-schädliche Ergebnisse waren verzögerte männliche Geschlechtsreife bei Dosen von 10 und 30 mg/kg. Die Verzögerung bei Wachstum und die unerwünschten Nierenbefunde in der F₁-Generation schlossen die Festlegung eines NOAEL für allgemeine und entwicklungsbezogene Toxizität der F₁-Generation aus. Es gab jedoch für keine Dosisstufe und bei keinem der Geschlechter Auswirkungen auf Verhaltensindizes, Fertilität und Reproduktionsparameter, daher wurde für Verhalten, Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit bei F₁-Tieren von einem NOAEL von 30 mg/kg ausgegangen. Luspatercept passiert die Plazenta von trächtigen Ratten und Kaninchen und geht in die Milch säugender Ratten über.

Juvenile Toxizität

In einer Studie an jungen Ratten wurde Luspatercept vom postnatalen Tag (PNT) 7 bis PNT 91 mit 0, 1, 3 oder 10 mg/kg verabreicht. Viele der Befunde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei erwachsenen Ratten wiederholten sich bei jungen Ratten. Darunter waren Glomerulonephritis in der Niere, Blutung/Stauung, Nekrose und Mineralisation der Nebenniere, Mineralisation der Mukosa im Magen, geringere Herzgewichte und geschwollene hintere Extremitäten/Füße. Luspatercept-bezogene Befunde, die ausschließlich bei jungen Ratten vorkamen, waren tubuläre Atrophie/Hypoplasie des Nierenmarks, spätere mittlere Geschlechtsreife bei Männchen, Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung (niedrigere Paarungsindizes) und nicht-schädliche Verminderungen der Knochendichte bei männlichen und weiblichen Ratten. Die Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung wurden nach einer Erholungsphase von mehr als 3 Monaten beobachtet, was auf eine dauerhafte Wirkung schließen lässt. Obwohl nicht untersucht wurde, ob die tubuläre Atrophie/Hypoplasie reversibel ist, werden diese Wirkungen ebenfalls als irreversibel angesehen. Nebenwirkungen auf die Niere und die Geschlechtsorgane wurden bei klinisch relevanten Expositionsniveaus und bei der niedrigsten untersuchten Dosis beobachtet. Daher erfolgte keine Festlegung eines NOAEL. Außerdem wurden bei 3 von 44 Ratten, die in der höchsten Dosisgruppe (10 mg/kg) untersucht wurden, hämatologische Malignitäten festgestellt. Diese Befunde werden alle als potenzielle Risiken für Kinder und Jugendliche betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Natriumcitrat (E 331)
Polysorbat 80
Sucrose
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach der Rekonstitution

Bei Aufbewahrung in der Originalverpackung wurde die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels für bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) oder für bis zu 24 Stunden bei $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen verantwortlich, die einen Zeitraum von 24 Stunden bei $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ nicht überschreiten dürfen.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

3-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit hydrophober Innenschicht, verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen und Aluminiumversiegelung mit einem gelben Flip-Off-Verschluss aus Polypropylen.

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

3-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit hydrophober Innenschicht, verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen und Aluminiumversiegelung mit einem orangefarbenen Flip-Off-Verschluss aus Polypropylen.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Reblozyl muss vor der Verabreichung vorsichtig rekonstituiert werden. Aggressives Schütteln ist zu vermeiden.

Die Rekonstitution des Arzneimittels

Reblozyl wird als lyophilisiertes Pulver zur Rekonstitution vor der Anwendung geliefert. Zur Rekonstitution von Reblozyl darf nur Wasser für Injektionszwecke (WFI) verwendet werden.

Die erforderliche Anzahl an Reblozyl-Durchstechflaschen ist zu rekonstituieren, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Für die Rekonstitution muss eine Spritze mit geeigneter Skalierung verwendet werden, um die korrekte Dosierung sicherzustellen.

Die folgenden Schritte sind bei der Rekonstitution zu befolgen:

1. Entfernen Sie den farbigen Verschluss von der Durchstechflasche und wischen Sie diese oben mit einem Alkoholtupfer ab.
2. Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Geben Sie 0,68 ml WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver

gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen. Eine Einzeldosis-Durchstechflasche von 25 mg ergibt mindestens 0,5 ml Luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Geben Sie 1,6 ml WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen. Eine Einzeldosis-Durchstechflasche von 75 mg ergibt mindestens 1,5 ml Luspatercept 50 mg/ml.

3. Entsorgen Sie die zur Rekonstitution verwendete Nadel und Spritze. Verwenden Sie sie nicht für die subkutane Injektion.
4. Schwenken Sie die Durchstechflasche in einer kreisförmigen Bewegung vorsichtig 30 Sekunden lang. Danach stoppen Sie die Schwenkbewegung und lassen die Durchstechflasche für 30 Sekunden aufrecht ruhen.
5. Prüfen Sie die Durchstechflasche auf nicht gelöstes Pulver in der Lösung. Wenn nicht gelöstes Pulver vorhanden ist, wiederholen Sie Schritt 4, bis das Pulver vollständig gelöst ist.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und schwenken Sie sie in dieser Position für 30 Sekunden. Drehen Sie die Durchstechflasche wieder in die aufrechte Position und lassen Sie sie für 30 Sekunden ruhen.
7. Wiederholen Sie Schritt 6 sieben weitere Male, um die vollständige Rekonstitution des Produkts an den Seiten der Durchstechflasche zu gewährleisten.
8. Untersuchen Sie die zubereitete Lösung vor der Verabreichung visuell. Nach ordnungsgemäßer Mischung ist die rekonstituierte Reblozyl-Lösung eine farblose, leicht gelbliche, klare bis leicht schillernde Lösung ohne sichtbare Schweb- und Fremdpartikel. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn nicht gelöstes Produkt oder Schweb- und Fremdpartikel sichtbar sind.
9. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, siehe Abschnitt 6.3 zu Lagerbedingungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird zum vom CHMP vereinbarten Zeitpunkt vorgelegt.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor Markteinführung von Reblozyl in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sich mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Ausbildungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, einigen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Reblozyl in Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachpersonen, die beabsichtigen, Reblozyl zu verschreiben, ein Informationspaket für medizinische Fachpersonen erhalten, das Folgendes enthält:

1. Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist
2. Checkliste für medizinische Fachpersonen
3. Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter).

Checkliste für medizinische Fachpersonen

Die Checkliste für medizinische Fachpersonen ist vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen. Die Checkliste für medizinische Fachpersonen sollte folgende wichtige Mitteilungen enthalten:

- Informationen über tierexperimentelle Studien, die eine Luspatercept-Reproduktions- und Embryo-Fötus-Toxizität zeigen und daher während der Schwangerschaft kontraindiziert sind.
- Hinweis darauf, dass Luspatercept während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütung anwenden, kontraindiziert sind.
- Notwendigkeit einer Beratung vor Behandlungsbeginn und regelmäßig danach in Bezug auf das potenzielle teratogene Risiko von Luspatercept sowie hinsichtlich der erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos.
- Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, und der verschreibende Arzt muss sich vergewissern, dass das Ergebnis negativ ist. Der Test muss in angemessenen Abständen wiederholt werden.
- Die Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden.
- Während der Behandlung dürfen Frauen nicht schwanger werden. Wenn eine Frau schwanger wird oder schwanger werden möchte, sollte die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Luspatercept und für mindestens 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden.
- Notwendigkeit einer Beratung im Falle einer Schwangerschaft und Bewertung des Ausgangs einer Schwangerschaft.
- Sollte während der Behandlung oder innerhalb von 3 Monaten nach Abbruch der Behandlung mit Luspatercept eine Schwangerschaft eintreten, erinnern Sie die Patientin daran, dass die Schwangerschaft, unabhängig davon, ob unerwünschte Ergebnisse beobachtet wurden, dem medizinischen Fachpersonal, der zuständigen nationalen Behörde und/oder Celgene gemeldet werden sollte. Nutzen Sie dazu die im Informationsmaterial angegebene lokale E-Mail-Adresse bzw. URL.

Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter)

Die medizinische Fachperson muss der Frau im gebärfähigen Alter die Patientenkarte zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen. Vor jeder weiteren Verabreichung muss die medizinische Fachperson sich von der Frau im gebärfähigen Alter bestätigen lassen, dass sie eine Patientenkarte hat, und ihr bei Bedarf eine weitere Karte aushändigen. Die Patientenkarte sollte folgende wichtige Mitteilungen enthalten:

- Die Notwendigkeit eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses vor Beginn der Behandlung mit Luspatercept bei Frauen im gebärfähigen Alter.
- Die Notwendigkeit, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Luspatercept und für mindestens 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Die Notwendigkeit, dem Arzt jede vermutete oder bestätigte Schwangerschaft zu melden, die während oder im Zeitraum von mindestens drei Monaten nach Absetzen der Behandlung auftritt.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Luspatercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Polysorbat 80, Sucrose, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1452/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

REBLOZYL 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Luspatercept
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Luspatercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 75 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Polysorbat 80, Sucrose, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1452/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

REBLOZYL 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Luspatercept
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Reblozyl 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Reblozyl 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Luspatercept

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Reblozyl und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Reblozyl beachten?
3. Wie ist Reblozyl anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Reblozyl aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Reblozyl und wofür wird es angewendet?

Reblozyl enthält den Wirkstoff Luspatercept. Es wird angewendet für:

Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome (MDS) ist der Überbegriff für viele verschiedene Erkrankungen des Blutes und des Knochenmarks.

- Rote Blutkörperchen werden abnorm und entwickeln sich nicht richtig.
- Patienten können eine Reihe von Anzeichen und Symptomen zeigen, etwa eine niedrige Zahl roter Blutkörperchen (Anämie) und benötigen gegebenenfalls Transfusionen von roten Blutkörperchen. Reblozyl wird bei Erwachsenen mit Anämie, die durch MDS verursacht wird und Transfusionen von roten Blutkörperchen erfordert, angewendet. Es wird bei Erwachsenen angewendet, die bereits eine Therapie mit Erythropoetin erhalten haben oder dafür nicht geeignet sind.

Beta-Thalassämie

β-Thalassämie ist eine Bluterkrankung, die genetisch vererbt wird.

- Es beeinträchtigt die Produktion von Hämoglobin.
- Patienten können eine Reihe von Anzeichen und Symptomen zeigen, etwa eine niedrige Zahl roter Blutkörperchen (Anämie) und benötigen gegebenenfalls Transfusionen von roten Blutkörperchen.

Reblozyl wird bei Erwachsenen mit β-Thalassämie angewendet, die Transfusionen von roten Blutkörperchen benötigen.

Wie Reblozyl wirkt

Reblozyl verbessert die Fähigkeit Ihres Körpers, rote Blutkörperchen zu produzieren. Rote Blutkörperchen enthalten Hämoglobin, welches das Protein ist, das Sauerstoff durch Ihren gesamten Körper transportiert. Wenn Ihr Körper mehr rote Blutkörperchen produziert, erhöht sich Ihr Hämoglobinwert.

Wenn Sie Reblozyl erhalten, sinkt der Bedarf für Transfusionen von roten Blutkörperchen.

- Die regelmäßigen Bluttransfusionen können zu abnorm hohen Eisenkonzentrationen im Blut und in verschiedenen Organen des Körpers führen. Dies kann mit der Zeit schädlich sein.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Reblozyl beachten?

Reblozyl darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Luspatercept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind (siehe Abschnitt über Schwangerschaft)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor dieses Arzneimittel angewendet wird, wenn:

- Sie β -Thalassämie-Patient sind und Ihre Milz entfernt wurde. Sie haben möglicherweise ein höheres Risiko, dass sich ein Blutgerinnsel bildet. Ihr Arzt wird mit Ihnen andere mögliche Risikofaktoren besprechen, die Ihr Risiko erhöhen können – dazu gehören:
 - Hormonersatztherapie oder
 - ein früheres BlutgerinnselIhr Arzt kann vorbeugende Maßnahmen oder Arzneimittel einsetzen, um bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Blutgerinnsels zu verringern.
- Sie jemals Bluthochdruck hatten, denn Reblozyl kann den Blutdruck erhöhen. Ihr Blutdruck wird überprüft, bevor Sie Reblozyl erhalten, und während der gesamten Behandlung.

Routinemäßige Untersuchungen

Vor jeder Gabe dieses Arzneimittels wird Ihr Blut untersucht. Ihr Arzt muss sicherstellen, dass Ihr Hämoglobinwert die Voraussetzungen für diese Behandlung erfüllt.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihr Arzt zusätzliche Tests durchführen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Andere Arzneimittel und Reblozyl

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft

- Wenden Sie dieses Medikament nicht während der Schwangerschaft und in einem Zeitraum von mindestens 3 Monaten vor einer Schwangerschaft an. Reblozyl kann Ihr ungeborenes Kind schädigen.
- Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest veranlassen.
- Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, ein Kind zu bekommen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Stillzeit

- Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für 3 Monate nach Ihrer letzten Dosis dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.

Empfängnisverhütung

- Sie müssen während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Reblozyl eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über empfängnisverhütende Methoden, die für Sie geeignet sein könnten, während Sie das Medikament anwenden.

Fortpflanzungsfähigkeit

Bei Frauen könnte dieses Arzneimittel Fruchtbarkeitsprobleme verursachen. Dies könnte sich auf Ihre Fähigkeit auswirken, ein Kind zu bekommen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie es anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können sich müde, schwindlig oder schwach fühlen, während Sie Reblozyl anwenden. Wenn dieser Fall eintritt, dürfen Sie nicht Auto fahren bzw. Werkzeuge oder Maschinen bedienen. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Reblozyl enthält Natrium

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

3. Wie ist Reblozyl anzuwenden

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchgeführt und entschieden haben, dass Sie Reblozyl brauchen.

Reblozyl wird mittels einer Injektion unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Wie viel wird Ihnen verabreicht werden

Die Dosis hängt von Ihrem Körpergewicht in Kilogramm ab. Die Injektionen werden von einem Arzt oder medizinischen Fachpersonal verabreicht.

- Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Diese Dosis soll einmal alle drei Wochen verabreicht werden.
- Ihr Arzt wird Ihren Fortschritt prüfen und Ihre Dosis bei Bedarf ändern.

Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck überwachen, während Sie Reblozyl anwenden.

Myelodysplastische Syndrome

Die maximale Einzeldosis beträgt 1,75 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Beta-Thalassämie

Die maximale Einzeldosis beträgt 1,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Wenn Sie eine Dosis versäumen

Wenn Sie eine Injektion von Reblozyl versäumen oder ein Termin verschoben wird, erhalten Sie so bald wie möglich eine Reblozyl-Injektion. Dann wird die Gabe wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Schwierigkeiten beim Gehen oder Sprechen, Schwindelgefühl, Gleichgewichts- und Koordinationsstörung, taubes Gefühl oder Lähmung im Gesicht, Bein oder Arm (oft auf einer Seite Ihres Körpers), verschwommenes Sehen. Dies können Symptome eines Schlaganfalls sein.
- Blutgerinnsel
- Schwellung im Bereich um die Augen, Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen
- Allergische Reaktionen
- Ausschläge

Sonstige Nebenwirkungen umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Bronchieninfektion
- Atemnot oder Kurzatmigkeit
- Harnwegsinfektion
- Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
- Durchfall, Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Rücken, Gelenk- oder Knochenschmerzen
- Gefühl von Müdigkeit oder Schwäche

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

- Grippe-symptome
- Bewusstlos werden, drehendes Gefühl
- hoher Blutdruck ohne Symptome oder in Verbindung mit Kopfschmerzen
- Rötung, Brennen oder Schmerzen an der Injektionsstelle (Reaktionen an der Injektionsstelle)
- hoher Harnsäurespiegel im Blut (in Untersuchungen nachgewiesen)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Reblozyl aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht angebrochene Durchstechflaschen: Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen und der Rekonstitution sollte Reblozyl sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, wenn es sich im Originalkarton befindet, kann das rekonstituierte Arzneimittel bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) oder für bis zu 24 Stunden bei 2°C - 8°C aufbewahrt werden.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Reblozyl enthält

- Der Wirkstoff ist Luspatercept. Jede Durchstechflasche enthält 25 mg oder 75 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept.
- Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Polysorbat 80, Sucrose, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung).

Wie Reblozyl aussieht und Inhalt der Packung

Reblozyl ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Reblozyl wird in Durchstechflaschen aus Glas zu 25 mg oder 75 mg Luspatercept geliefert.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Aufbewahrung des Produkts

Nicht angebrochene Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte Lösung

Bei Aufbewahrung im Originalkarton wurde die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels für bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) oder für bis zu 24 Stunden bei $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen verantwortlich, die einen Zeitraum von 24 Stunden bei $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ nicht überschreiten dürfen.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

Dosisberechnung

Die Gesamtdosis entsprechend dem Körpergewicht (kg) des Patienten errechnet sich wie folgt:

Gesamtdosis (mg) = Dosis (mg) x Gewicht des Patienten (kg) alle drei Wochen.

Anleitung zur Rekonstitution

Reblozyl wird als lyophilisiertes Pulver zur Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke (WFI) geliefert. Für die Rekonstitution muss eine Spritze mit geeigneter Skalierung verwendet werden, um die korrekte Dosierung sicherzustellen. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1. Rekonstitutionstabelle Reblozyl

Stärke	Menge WFI für die Rekonstitution	Konzentration nach Rekonstitution (nominaler Wert)
25 mg Durchstechflasche	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg Durchstechflasche	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Entfernen Sie den farbigen Verschluss von der Durchstechflasche und wischen Sie diese oben mit einem Alkoholtupfer ab.
2. Geben Sie WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen.
3. Entsorgen Sie die zur Rekonstitution verwendete Nadel und Spritze. Verwenden Sie sie nicht für die subkutane Injektion.
4. Schwenken Sie die Durchstechflasche in einer kreisförmigen Bewegung vorsichtig 30 Sekunden lang. Danach stoppen Sie die Schwenkbewegung und lassen die Durchstechflasche für 30 Sekunden aufrecht ruhen.
5. Prüfen Sie die Durchstechflasche auf nicht gelöstes Pulver in der Lösung. Wenn nicht gelöstes Pulver vorhanden ist, wiederholen Sie Schritt 4, bis das Pulver vollständig gelöst ist.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf schwenken Sie sie in dieser Position für 30 Sekunden. Drehen Sie die Durchstechflasche wieder in die aufrechte Position und lassen Sie sie für 30 Sekunden ruhen.
7. Wiederholen Sie Schritt 6 sieben weitere Male, um die vollständige Auflösung von Material an den Seiten der Durchstechflasche zu gewährleisten.
8. Untersuchen Sie die zubereitete Lösung vor der Verabreichung visuell. Nach ordnungsgemäßer Mischung ist Reblozyl rekonstituierte Lösung eine farblose leicht gelbliche, klare bis leicht schillernde Lösung ohne sichtbare Schweb- und Fremdpartikel. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn nicht gelöstes Produkt oder Schweb- und Fremdpartikel sichtbar sind.
9. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, siehe Abschnitt *Aufbewahrung des Produkts*, oben.

Art der Anwendung

Wurde die rekonstituierte Reblozyl-Lösung gekühlt, sollte sie 15–30 Minuten vor der Injektion aus der Kühlung genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann. Dies ermöglicht eine angenehmere Injektion.

Die empfohlene maximale Menge des Arzneimittels pro Injektionsstelle ist 1,2 ml. Werden mehr als 1,2 ml benötigt, sollte das Gesamtvolumen Reblozyl gleichmäßig auf mehrere Injektionen aufgeteilt und an separaten Stellen verabreicht werden. Rekonstituieren Sie die erforderliche Anzahl an Reblozyl-Durchstechflaschen, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

Injizieren Sie Reblozyl subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch.

Verwenden Sie bei der Verabreichung mehrerer subkutaner Injektionen jeweils eine neue Spritze und Nadel. Reste sind zu verwerfen. Es darf nicht mehr als eine Dosis aus einer Durchstechflasche verabreicht werden.

Entsorgung

Beseitigen Sie nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen.