Bristol Myers Squibb®

Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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 bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1).

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung 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.

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

- *Myelodysplastische Syndrome*

Der empfohlene Bereich der gewünschten Hb-Konzentration liegt zwischen 10 g/dl und 12 g/dl. Eine Dosiserhöhung bei unzureichendem Ansprechen ist unten angegeben.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Dosiserhöhung bei unzureichendem Ansprechen

Dosis 1 mg/kg	**Dosiserhöhung**
Wenn ein Patient nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1 mg/kg: • nicht frei von EK-Transfusionen ist, oder • keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreicht und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt	• Die Dosis ist auf 1,33 mg/kg zu erhöhen
Dosis 1,33 mg/kg	**Dosiserhöhung**
Wenn ein Patient nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg: • nicht frei von EK-Transfusionen ist, oder • keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreicht und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt	• Die Dosis ist 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 (siehe Tabelle 2).

- *Transfusionsabhängige β-Thalassämie*

Bei Patienten, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der Anfangsdosis 1 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 (siehe Tabelle 3).

- *Nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie*

Bei Patienten, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der gleichen Dosisstufe (ohne Transfusionen, d. h. mindestens 3 Wochen nach der letzten Transfusion) kein Ansprechen erreichen oder das Ansprechen nicht aufrechterhalten können, wobei Ansprechen als ein Anstieg des Vordosis-Hb-Spiegels um ≥ 1 g/dl gegenüber dem Ausgangswert definiert ist, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 3). Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg alle 3 Wochen hinaus erhöht werden.

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

Die Erhöhung der Dosis auf die nächste Dosisstufe auf Grundlage der aktuellen Dosis ist unten angegeben.

Tabelle 2: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS

Aktuelle Dosis	**Erhöhte Dosis**
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabelle 3: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei β-Thalassämie

Aktuelle Dosis	**Erhöhte Dosis**
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Nur bei nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion ist die Reblozyl-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen ≥ 12 g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert ≤ 11 g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert (> 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen.

Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg (bei MDS oder transfusionsabhängiger β-Thalassämie) bzw. nicht unter 0,6 mg/kg (bei nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie) gesenkt werden.

Die reduzierten Dosen während der Behandlung mit Luspatercept sind nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 4: Reduzierte Dosen bei MDS

Aktuelle Dosis	**Reduzierte Dosis**
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabelle 5: Reduzierte Dosen bei β-Thalassämie

Aktuelle Dosis	Reduzierte Dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Nur bei nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Siehe Tabelle 6

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 (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).

Behandlungsabbruch

Die Behandlung mit Reblozyl ist abzubrechen, wenn Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast (bei Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie) oder keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert, ohne dass Transfusionen gegeben wurden (bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie), oder keine Reduktion der Transfusionslast, einschließlich keines Anstiegs des Hb-Ausgangswerts (bei MDS-Patienten) 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). Für Patienten mit β-Thalassämie ≥ 60 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Gesamtbilirubin (BIL) > der oberen Normgrenze (ONG) und/oder Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) < 3 × ONG ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit ALT oder AST ≥ 3 × ONG oder Leberschädigung CTCAE Grad ≥ 3 kann aufgrund fehlender Daten keine spezielle Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 6: Anweisungen für Dosisänderungen

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen*	Anweisungen für diese Dosis
Nebenwirkungen Grad 2 (siehe Abschnitt 4.8), einschließlich Hypertonie Grad 2 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	• Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Hypertonie Grad ≥ 3 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	• Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion, sobald der Blutdruck eingestellt ist
Andere persistierende Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (siehe Abschnitt 4.8)	• Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis oder einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	• Behandlung abbrechen

* Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer und Grad 4: lebensbedrohlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (individuelle geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 30 bis 89 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (individuelle eGFR < 30 ml/min) kann aufgrund fehlender klinischer Daten keine spezielle Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung bei Behandlungsbeginn wurde eine höhere Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Folglich sind diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen (siehe Tabelle 6).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet myelodysplastische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen oder im Anwendungsgebiet β-Thalassämie bei Kindern im Alter unter 6 Jahren keinen relevanten Nutzen von Reblozyl. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Reblozyl bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren 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. Dazu sollte die gleiche Körperstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Körpers verwendet 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)
- Patienten, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extramedullärer Hämatopoese benötigen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei Patienten mit β-Thalassämie wurden thromboembolische Ereignisse (TEE) bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten transfusionsabhängigen Patienten in der doppelblinden Phase der pivotalen Studie und bei 0,7 % (1/134) der nicht-transfusionsabhängigen Patienten in der offenen Phase der pivotalen Studie berichtet. Berichtete TEE umfassten tiefe Venenthrom-

bose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien, ischämischen Schlaganfall und oberflächliche Thrombophlebitis (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten mit TEE 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 TEE 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.

Bei MDS-Patienten wurden TEE bei 3,9 % (13/335) der mit Luspatercept behandelten Patienten berichtet. Zu den gemeldeten TEE zählten zerebrale Ischämie und Schlaganfall bei 1,2 % (4/335) der Patienten. Alle TEE traten bei Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankung) auf und standen nicht in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Hb-Spiegels, der Thrombozytenwerte oder mit Hypertonie.

Herde extramedullärer Hämatopoese

Bei Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie wurden bei 3,2 % (10/315) der in der pivotalen Studie und in der Langzeit-Beobachtungsstudie mit Luspatercept behandelten Patienten Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH-Herde) festgestellt. Symptome einer Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden traten bei 1,9 % (6/315) der mit Luspatercept behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie wurden bei 6,3 % (6/96) der in der pivotalen Studie mit Luspatercept behandelten Patienten EMH-Herde festgestellt. Eine Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden trat bei 1 % (1/96) der mit Luspatercept behandelten Patienten auf. Im offenen Teil der Studie wurden bei 2 weiteren Patienten EMH-Herde festgestellt, somit bei insgesamt 8/134 (6 %) der Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit EMH-Herden kann es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu Komplikationen kommen. Die Anzeichen und Symptome können je nach anatomischer Lokalisation variieren. Die Patienten sollten zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von EMH-Herden oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. Bei schwerwiegenden Komplikationen durch EMH-Herde muss die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden.

Erhöhter Blutdruck

In den pivotalen Studien bei MDS und β-Thalassämie verzeichneten Patienten, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von bis zu 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie, die mit Luspatercept behandelt wurden, wurde in den ersten 12 Monaten der Behandlung eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Blutdruck adäquat eingestellt ist. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Anwendung überwacht werden. Eine Anpassung oder Verzögerung der Luspatercept-Dosis kann erforderlich sein und die Patienten sollten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie behandelt werden (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 4.2). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

Traumatische Frakturen

Bei Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie wurden bei 0,4 % (1/223) der mit Luspatercept behandelten Patienten traumatische Frakturen beobachtet.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie wurden bei 8,3 % (8/96) der mit Luspatercept behandelten Patienten traumatische Frakturen beobachtet. Die Patienten müssen über das Risiko traumatischer Frakturen aufgeklärt werden.

Sonstige Bestandteile

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

Polysorbat 80-Gehalt
Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro 25 mg Durchstechflasche bzw 0,3 mg Polysorbat 80 pro 75 mg Durchstechflasche, was jeweils 0,2 mg/ml entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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 und die Patientenkarte muss ihnen ausgehändigt 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 laktierender Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der unbekannten 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, Übelkeit, Asthenie, Schwindelgefühl, periphere Ödeme und Rückenschmerzen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (mindestens 2 % der Patienten) umfassten Hypertonie-Ereignisse (12,5 %), Synkope (3,6 %), Dyspnoe (2,7 %), Ermüdung (2,4 %) und Thrombozytopenie (2,4 %). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (mindestens 1 % der Patienten) waren Harnwegsinfektionen (1,8 %), Dyspnoe (1,5 %) und Rückenschmerzen (1,2 %).

Asthenie, Ermüdung, Übelkeit, Diarrhoe, Hypertonie, Dyspnoe, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen traten häufiger während der ersten 3 Behandlungsmonate auf.

Bei 10,1 % der Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, kam es aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zu einem Abbruch der Behandlung. Der häufigste Grund für ein Absetzen der Behandlung im Luspatercept-Behandlungsarm war eine Progression der zugrunde liegenden MDS.

Dosisverzögerungen aufgrund eines Hb-Wertes ≥ 12 g/dl vor der Dosis traten bei 24,3 % der mit Luspatercept behandelten Patienten auf.

- *Transfusionsabhängige 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 Grad ≥ 3 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.

- *Nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie*

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Reblozyl erhalten haben, (mindestens 15 % der Patienten) waren Knochenschmerzen, Kopfschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Prähypertonie und Hypertonie. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung Grad ≥ 3 und die schwerwiegendste (mindestens 2 % der Patienten) war traumatische Fraktur. Bei 1 % der Patienten kam es zu einer Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden.

Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Arthralgie, Kopfschmerzen und Prähypertonie traten in den ersten 3 Monaten der Behandlung häufiger auf.

Die meisten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und erforderten keinen Abbruch der Behandlung. Zum Abbruch der Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung kam es bei 3,1 % der mit Luspatercept behandelten Patienten. Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Rückenmarkskompression, extramedulläre Hämatopoese und Arthralgie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle 7 ist die höchste Häufigkeit jeder beobachteten und gemeldeten Nebenwirkung bei Patienten aus den pivotalen Studien zu MDS, β-Thalassämie und der Langzeit-Beobachtungsstudie dargestellt. Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystem-Organklasse und nach bevorzugtem Begriff geordnet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Knochenschmerzen

Knochenschmerzen wurden bei 2,4 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten berichtet, wobei alle Ereignisse Grad 1 – 2 waren.

Knochenschmerzen wurden bei 19,7 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei MDS- und/oder β-Thalassämie-Patienten, die in den vier pivotalen Studien mit Reblozyl behandelt wurden

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β-Thalassämie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	Häufig	Häufig[a]
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig	Häufig[a]
	Infektion der Atemwege	Häufig	
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig	Sehr häufig[a]
	Influenza	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Extramedulläre Hämatopoese[VI]	Nicht bekannt[VII]	Häufig
	Thrombozytopenie	Häufig	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit[I, VI]	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie	Häufig	Häufig
	Dehydratation	Häufig	
	Verminderter Appetit	Häufig	
	Elektrolytungleichgewicht[IX]	Sehr häufig	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig[b]
	Angst	Häufig	Häufig
	Reizbarkeit		Häufig
	Verwirrtheitszustand	Häufig	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Sehr häufig	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Migräne		Häufig[b]
	Rückenmarkskompression[VI]		Häufig
	Synkope/Präsynkope	Häufig	Häufig[a]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo/Lagerungsvertigo	Häufig	Häufig[a]
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	
	Herzinsuffizienz	Häufig	
Gefäßerkrankungen	Prähypertonie		Sehr häufig[b]
	Hypertonie[II, VI]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Tachykardie	Häufig	
	Thromboembolische Ereignisse[IV, VI]	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	
	Epistaxis	Häufig	Häufig[b]
	Dyspnoe[VIII]	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Häufig	Sehr häufig[b]
	Abdominale Beschwerden	Häufig	
	Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig[a]
	Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrosis	Häufig	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle 7

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit (alle Grade) bei MDS	Häufigkeit (alle Grade) bei β-Thalassämie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthralgie[VI]	Häufig	Sehr häufig
	Knochenschmerzen[VI]	Häufig	Sehr häufig
	Myalgie	Häufig	
	Muskuläre Schwäche	Häufig	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie		Häufig[b]
	Albuminurie		Häufig[b]
	Nierenschädigung[X]	Häufig	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thoraxschmerz nicht-kardialen Ursprungs	Häufig	
	Grippeähnliche Erkrankung	Häufig	
	Ermüdung	Sehr häufig	Sehr häufig[a]
	Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Reaktionen an der Injektionsstelle[III, VI]	Häufig	Häufig
	Periphere Ödeme	Sehr häufig	
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase erhöht	Häufig	Häufig[V]
	Aspartat-Aminotransferase erhöht	Häufig	Sehr häufig[V]
	Bilirubin im Blut erhöht	Häufig	Sehr häufig[V]
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Traumatische Fraktur[VI]		Häufig[b]

Die vier pivotalen Studien sind ACE-536-MDS-001 (ESA-refraktäres oder -intolerantes MDS), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusionsabhängige β-Thalassämie) und ACE-536-B-THAL-002 (nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie).

I Überempfindlichkeit umfasst Augenlidödem, Arzneimittelüberempfindlichkeit, anschwellendes Gesicht, Periorbitalödem, Gesichtsödem, Angioödem, Lippe geschwollen, Medikamentenausschlag.

II Hypertonie umfasst essenzielle Hypertonie, Hypertonie und hypertensive Krise.

III Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.

IV TEE umfassen tiefe Venenthrombose, Pfortaderthrombose, ischämischer Schlaganfall und Lungenembolie.

V Die Häufigkeit basiert auf Laborwerten jeglichen Schweregrades.

VI Siehe Abschnitt 4.8. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

VII Wurde nur nach der Markteinführung berichtet.

VIII Dyspnoe umfasst Belastungsdyspnoe für ACE-536-MDS-002

IX Elektrolytungleichgewicht umfasst Störungen des Knochen-, Kalzium-, Magnesium- und Phosphorstoffwechsels sowie Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts.

X Nebenwirkung enthält ähnliche/gruppierte Begriffe.

a Nebenwirkungen, die in Studie ACE-536-B-THAL-001 bei transfusionsabhängiger β-Thalassämie beobachtet wurden.

b Nebenwirkungen, die in Studie ACE-536-B-THAL-002 bei nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie beobachtet wurden.

transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 8,3 %) berichtet, wobei die meisten Ereignisse (41/44) Grad 1 – 2 und 3 Ereignisse Grad 3 waren. Eines der 44 Ereignisse war schwerwiegend und 1 Ereignis führte zum Behandlungsabbruch. Knochenschmerzen traten am häufigsten in den ersten 3 Monaten auf (16,6 %), im Vergleich zu den Monaten 4 bis 6 (3,7 %).

Knochenschmerzen wurden bei 36,5 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 6,1 %) berichtet wobei die meisten Ereignisse (32/35) Grad 1 – 2 und 3 Ereignisse Grad 3 waren. Kein Patient brach wegen Knochenschmerzen ab.

Arthralgie

Arthralgie wurde bei 7,2 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten berichtet, wobei 0,6 % ≥ Grad 3 waren.

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

Arthralgie wurde bei 29,2 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 14,3 %) berichtet. Die meisten Ereignisse (26/28) waren Grad 1 – 2 und 2 Ereignisse waren Grad 3. Arthralgie führte bei 1 Patient (1 %) zum Behandlungsabbruch.

Hypertonie

Patienten mit MDS und β-Thalassämie, die mit Luspatercept behandelt wurden, verzeichneten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von bis zu 5 mmHg gegenüber dem Ausgangsniveau, welcher bei Patienten, die Placebo erhielten, nicht beobachtet wurde.

Hypertonie-Ereignisse wurden bei 12,5 % der mit Luspatercept behandelten MDS-Patienten (Placebo 9,2 %) berichtet. Hypertonie-Ereignisse von Grad 3 wurden bei 25/335 (7,5 %) der mit Luspatercept behandelten Patienten (Placebo 3,9 %) berichtet.

Hypertonie wurde bei 19,8 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 2 %) berichtet. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten waren die meisten Ereignisse (16/19) Grad 1 – 2 und 3 Ereignisse waren Grad 3 (3,1 %) (Placebo 0 %). Bei mit Luspatercept behandelten Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie wurde im zeitlichen Verlauf in den ersten 8 – 12 Monaten eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie beobachtet. Siehe Abschnitt 4.4.

Hypertonie wurde bei 8,1 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 2,8 %) berichtet. Siehe Abschnitt 4.4. Bei mit Luspatercept behandelten Patienten wurden bei 4 Patienten (1,8 %) Ereignisse Grad 3 (Placebo 0 %) berichtet.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen umfassten Augenlidödem, Arzneimittelüberempfindlichkeit, anschwellendes Gesicht, Periorbitalödem, Gesichtsödem, Angioödem, Lippe geschwollen, Medikamentenausschlag.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 4,6 % der MDS-Patienten (Placebo 2,6 %) berichtet, wobei alle Ereignisse bei den mit Luspatercept behandelten Patienten Grad 1 – 2 waren.

Ein Gesichtsödem trat bei 3,1 % der Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 0 %) auf.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 4,5 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 1,8 %) berichtet, wobei alle Ereignisse Grad 1 – 2 waren. Überempfindlichkeit führte bei einem Patienten (0,4 %) zum Behandlungsabbruch.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle umfassten Erythem an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 3,6 % der MDS-Patienten berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurde bei 2,2 % der Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 1,8 %) berichtet, wobei alle Ereignisse Grad 1 waren und keines zum Abbruch führte.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 5,2 % der Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 0 %) berichtet, wobei alle Ereignisse Grad 1 waren und keines zum Abbruch führte.

Thromboembolische Ereignisse
TEE umfassten tiefe Venenthrombose, Pfortaderthrombose, ischämischer Schlaganfall und Lungenembolie.

TEE wurden bei 3,9 % der MDS-Patienten (Placebo 3,9 %) berichtet. Zu den gemeldeten TEE zählten zerebrale Ischämie und Schlaganfall bei 1,2 % der Patienten. Alle TEE traten bei Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankung) auf und standen nicht in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Hb-Spiegels, der Thrombozytenwerte oder mit Hypertonie. Siehe Abschnitt 4.4.

TEE traten bei 3,6 % der mit Luspatercept behandelten Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (Placebo 0,9 %) auf.

In der offenen Phase der pivotalen Studie bei nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie trat bei 0,7 % der Patienten TEE (oberflächliche Thrombophlebitis) auf.

Alle TEE wurden bei Patienten berichtet, die sich einer Splenektomie unterzogen hatten und die mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Siehe Abschnitt 4.4.

Herde extramedullärer Hämatopoese
EMH-Herde traten bei 10/315 (3,2 %) Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 0 %). Fünf Ereignisse waren Grad 1 – 2, vier Ereignisse Grad 3 und ein Ereignis Grad 4. Drei Patienten brachen aufgrund von EMH-Herden ab. Siehe Abschnitt 4.4.

EMH-Herde traten bei 6/96 (6,3 %) Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 2 %). Die meisten (5/6) waren Grad 2 und 1 war Grad 1. Ein Patient brach aufgrund von EMH-Herden ab. Im offenen Teil der Studie wurden bei 2 weiteren Patienten EMH-Herde festgestellt, also bei insgesamt 8/134 (6 %) der Patienten. Die meisten (7/8) waren Grad 1 – 2 und mit klinischen Standardmaßnahmen behandelbar. Bei 6/8 Patienten wurde Luspatercept nach dem Auftreten des Ereignisses fortgesetzt. Siehe Abschnitt 4.4.

Herde extramedullärer Hämatopoese können auch nach längerer Behandlung mit Luspatercept (d. h. nach 96 Wochen) auftreten.

Rückenmarkskompression
Eine Rückenmarkskompression oder Symptome aufgrund von EMH-Herden traten bei 6/315 (1,9 %) Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie auf, die mit Luspatercept behandelt wurden (Placebo 0 %). Vier Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Rückenmarkskompressionssymptomen Grad ≥ 3 ab.

Eine Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden trat bei 1/96 (1 %) Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie und einer Vorgeschichte von EMH-Herden auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 0 %). Dieser Patient brach die Behandlung aufgrund einer Rückenmarkskompression Grad 4 ab. Siehe Abschnitt 4.4.

Traumatische Frakturen
Eine traumatische Fraktur trat bei einem (0,4 %) Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie auf, der Luspatercept erhielt (Placebo 0,0 %).

Eine traumatische Fraktur trat bei 8 (8,3 %) Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie auf, die Luspatercept erhielten (Placebo 2 %). Dabei wurden bei 4 Patienten, die Luspatercept erhielten Ereignisse Grad ≥ 3 (4,2 %) gemeldet und bei 1 Patient (2 %), der Placebo erhielt.

Immunogenität
In klinischen Studien zu MDS ergab eine Analyse von 395 MDS-Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden und auf Antikörper gegen Luspatercept getestet werden konnten, dass 36 (9,1 %) Patienten positiv auf behandlungsbedingte Antikörper gegen Luspatercept getestet wurden, darunter 18 (4,6 %) Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Luspatercept aufwiesen.

In klinischen Studien zu transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie ergab eine Analyse von 380 β-Thalassämie-Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden und auf Antikörper gegen Luspatercept getestet werden konnten, dass 7 (1,84 %) Patienten positiv auf behandlungsbedingte Antikörper gegen Luspatercept getestet wurden, darunter 5 (1,3 %) Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Luspatercept aufwiesen.

Die Serumkonzentration von Luspatercept nahm tendenziell ab, wenn Antikörper gegen Luspatercept 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. Bei Patienten mit behandlungsbedingten Antikörpern gegen Luspatercept war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie über ein schwerwiegendes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis berichteten (69,4 % [25/36] bei Patienten, die positiv für Antikörper gegen Luspatercept waren vs. 45,7 % [164/359] bei Patienten, die negativ für Antikörper gegen Luspatercept waren) oder über ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis Grad 3 oder 4 (77,8 % [28/36] bei Patienten, die positiv für Antikörper gegen Luspatercept waren vs. 56,8 % [204/359] bei Patienten, die negativ für Antikörper gegen Luspatercept waren) als bei Patienten ohne Antikörper gegen Luspatercept im TD MDS-Pool.

Sonstige besondere Patientengruppen

MDS-Patienten ohne Ringsideroblasten (RS–)

Bei RS– -Patienten ist die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse Grad 5 und unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Arzneimittels oder zur Dosisreduktion führen, höher als bei Patienten mit Ringsideroblasten (RS+). In der ACE-536-MDS-002-Studie zeigten RS– -Patienten in beiden Behandlungsarmen eine höhere Inzidenz einiger Nebenwirkungen im Vergleich zu RS+ -Patienten. Beim Vergleich der RS-Untergruppen im Luspatercept-Arm traten Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Husten, thromboembolische Ereignisse, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Thrombozytopenie in der RS– -Untergruppe häufiger auf.

MDS-Patienten mit SF3B1-Mutationsstatus „nicht mutiert“

Bei Patienten mit dem SF3B1-Mutationsstatus „nicht mutiert“ kommt es im Vergleich zu Patienten mit dem SF3B1-Mutationsstatus „mutiert“ häufiger zu behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder 4, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen Grad 5, unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen des Arzneimittels, zur Dosisreduktion sowie zu einer Dosisunterbrechung führen. Zu den bekannten Luspatercept-Nebenwirkungen mit einer um ≥ 3 % höheren Häufigkeit in der Untergruppe des nicht mutierten SF3B1-Luspatercept-Arms gehörten Erbrechen, Dyspnoe und Hypertonie.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
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 Fusions-

protein, 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 Expansion und Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen (Normoblasten) in der späten Phase der Erythropoese im Knochenmark und so die Wiederherstellung einer effektiven Erythropoese. 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.

Somatische Mutationen bei MDS-Patienten

Luspatercept zeigte klinischen Nutzen und vorteilhafte Wirkung gegenüber Epoetin alfa bei mehreren genomischen Mutationen, die häufig bei Niedrigrisiko-MDS beobachtet werden, mit Ausnahme von CBL-Genmutationen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

• *Myelodysplastische Syndrome*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept wurde in der multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie COMMANDS (ACE-536-MDS-002) untersucht, in der Luspatercept mit Epoetin alfa verglichen wurde bei Patienten mit Anämie aufgrund von sehr niedrigem, niedrigen oder mittleren Risiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS R) oder von myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN RS-T), bei ESA-naiven Patienten (mit endogenen sEPO-Spiegeln von < 500 U/L), die EK-Transfusionen benötigen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Patienten unmittelbar vor der Randomisierung für mindestens 8 Wochen bestätigt 2 bis 6 EK-Einheiten/8 Wochen erhalten hatten. Patienten mit Deletion 5q (del5q)-MDS waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden mindestens 24 Wochen lang behandelt, es sei denn, es traten inakzeptable Toxizitäten auf, die Einwilligung wurde widerrufen oder es waren andere Kriterien für den Abbruch der Behandlung erfüllt. Die Behandlung wurde über Woche 24 hinaus fortgesetzt, wenn ein klinischer Nutzen vorlag (definiert als eine Transfusionsreduktion von ≥ 2 EK-Einheiten/8 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert) und keine Krankheitsprogression eintrat. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Beurteilungen wurde die Behandlung entweder abgesetzt und die Patienten wurden in den Nachbeobachtungszeitraum aufgenommen oder sie setzten die offene Behandlung (mit Luspatercept oder Epoetin alfa) fort, solange die oben genannten Kriterien weiterhin erfüllt waren oder bis der Patient inakzeptable Toxizitäten zeigte, die Einwilligung widerrief oder andere Abbruchkriterien erfüllt waren.

Insgesamt 363 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder Luspatercept (N = 182) oder Epoetin alfa (N = 181) 1 mg/kg subkutan alle 3 Wochen bzw. 450 U/kg jede Woche zugewiesen. Die Randomisierung wurde nach EK-Transfusionslast, RS-Status und endogenem Serum-Erythropoetin (sEPO)-Spiegel zu Studienbeginn stratifiziert. Für Luspatercept waren zwei Dosiserhöhungen erlaubt (auf 1,33 mg/kg und auf 1,75 mg/kg). Die Dosen wurden beibehalten und anschließend reduziert aufgrund von Nebenwirkungen, wenn der Hämoglobinwert im Vergleich zum vorherigen Zyklus um ≥ 2 g/dl anstieg und sie wurden beibehalten, wenn der Hämoglobinwert vor der Dosis ≥ 12 g/dl betrug. Alle Patienten erhielten die beste unterstützende Behandlung (*Best Supportive Care, BSC*), die je nach Bedarf EK-Transfusionen, Antibiotika-, Virostatika- und Antimykotika-Therapien sowie eine Ernährungsunterstützung umfasste. Die BSC für diese Studie schloss die Anwendung von ESA außerhalb der Studienbehandlung aus. Die wichtigsten Ausgangs-Krankheitsmerkmale der MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-002 sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Siehe Tabelle 8

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 9 auf Seite 8 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 8

Tabelle 8: Demografische Daten und Ausgangs-Krankheitsmerkmale von MDS-Patienten in Studie ACE-536 MDS-002 vor Therapiebeginn

	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Demografische Daten		
Alter[a] (Jahre)		
Median (min; max)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Alterskategorien, n (%)		
≤ 64 Jahre	27 (14,8)	25 (13,8)
65 – 74 Jahre	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	109 (59,9)	92 (50,8)
Weiblich	73 (40,1)	89 (49,2)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Asiatisch	19 (10,4)	25 (13,8)
Dunkelhäutig	2 (1,1)	0
Weißhäutig	146 (80,2)	143 (79)
Nicht erfasst oder berichtet	15 (8,2)	13 (7,2)
Krankheitsmerkmale		
Hb (g/dl), n (%)[b]		
Median (min; max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Zeit seit MDS-Erstdiagnose (Monate)[c]		
Median	7,97	5,13
Serum-EPO (U/l) Kategorien, n (%)[d]		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Medianes Serum-EPO	77,245	85,370
Serumferritin (µg/l)	623,00	650,00
Median (min; max)	(12,4; 3170,0)	(39,4; 6960,5)
Ausgangswert der EK-Transfusionslast/8 Wochen[e] (EK-Einheiten), n (%)		
< 4 Einheiten	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 Einheiten	64 (35,2)	70 (38,7)
MDS-Klassifizierung WHO 2016 bei Studienbeginn, n (%)		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Keine Angaben	0	1 (0,6)
IPSS-R-Klassifizierung Risikokategorie, n (%)		
Sehr niedrig	16 (8,8)	17 (9,4)
Niedrig	130 (71,4)	133 (73,5)
Intermediär	34 (18,7)	29 (16,0)
Andere/keine Angaben	2 (1,1)	2 (1,1)
Ringsideroblasten-Status (gemäß WHO-Kriterien), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS–	49 (26,9)	50 (27,6)
Keine Angaben	0	1 (0,6)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Der Behandlungseffekt von Luspatercept auf den RBC-TI ≥ 12 Wochen und der Hb-Anstieg von ≥ 1,5 g/dl war in allen zu Therapiebeginn gebildeten klinisch relevanten demografischen Subgruppen und in den meisten Krankheitsmerkmal-Subgruppen höher als bei Epoetin alfa, außer bei Patienten ohne Ringsideroblasten, bei denen der Behandlungseffekt von Luspatercept mit dem von Epoetin alfa vergleichbar war.

- *Myelodysplastische Syndrome bei ESA-refraktären oder -intoleranten Patienten*

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 untersucht, die EK-Transfusionen (≥ 2 Einheiten/8 Wochen) aufgrund ihres MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder mittleren Risiko nach den IPSS-R-Kriterien benötigten und Ringsideroblasten aufwiesen (≥ 15 %). Patienten mit del5q-MDS oder ohne Ringsideroblasten (RS–) wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Patienten mussten entweder eine vorherige Behandlung mit einem ESA erhalten haben, auf die sie nur unzureichend ansprachen, für eine ESA-Behandlung nicht in Frage kommen (definiert als unwahrscheinliches Ansprechen auf die ESA-Behandlung bei Serum-Erythropoetin (EPO) > 200 U/l), oder eine Unverträglichkeit gegenüber ESA-Behandlung aufweisen.

Die Patienten in beiden Armen wurden 24 Wochen lang behandelt. Anschließend wurde die Behandlung bei nachweislichem klinischen Nutzen und Ausbleiben einer Krankheitsprogression fortgesetzt. Die Studie wurde für Analysen entblindet, sobald alle Patienten mindestens 48 Wochen lang behandelt worden waren oder die Behandlung abbrachen.

Insgesamt 229 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder Luspatercept 1 mg/kg (n = 153) oder Placebo (n = 76) subkutan alle 3 Wochen zugewiesen. 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 Dosistitration auf bis zu 1,75 mg/kg war erlaubt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Hb-Wert verzögert oder reduziert werden. Alle Patienten waren für eine BSC geeignet, die je nach Bedarf EK-Transfusionen, Eisenchelatoren, Antibiotika-, Virostatika- und Antimykotika-Therapien sowie eine Ernährungsunterstützung umfasste. Die wichtigsten Ausgangs-Krankheitsmerkmale der MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-001 sind in Tabelle 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 9

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 auf Seite 10 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 10

Ein Behandlungseffekt zugunsten von Luspatercept gegenüber Placebo hinsichtlich der Transfusionsunabhängigkeit ≥ 12 Wochen (während Wochen 1 bis 24) wurde bei

Fortsetzung der Tabelle 8

	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Krankheitsmerkmale		
***SF3B1*-Mutationsstatus, n (%)**		
Mutiert	114 (62,6)	101 (55,8)
Unmutiert	65 (35,7)	72 (39,8)
Keine Angaben	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = Hämoglobin; IPSSR = International Prognostic Scoring System-Revised; MDS-SLD = MDS mit Single-Lineage-Dysplasie; MDS-MLD = MDS mit Multiliniendysplasie; MDS-RS-SLD = MDS mit Ringsideroblasten mit Single-Lineage-Dysplasie; MDS-RS-MLD = MDS mit Ringsideroblasten mit Multiliniendysplasie; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; RS+ = mit Ringsideroblasten; RS– = ohne Ringsideroblasten; *SF3B1* = MDS-Mutation der Spleißfaktor-3B-Untereinheit 1A

[a] Die Berechnung des Alters erfolgte auf Grundlage des Datums der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung.
[b] Nach Anwendung der 14/3-Tage-Regel (es dürfen nur Hb-Werte verwendet werden, die mindestens 14 Tage nach einer Transfusion gemessen wurden, es sei denn, es findet innerhalb von 3 Tagen nach der Hb-Beurteilung eine weitere Transfusion statt. Erfolgt innerhalb von 3 Tagen nach der Hb-Messung eine Transfusion, wird dieser Hb-Wert verwendet, auch wenn er < 14 Tage nach der letzten Transfusion liegt) wird der Ausgangs-Hb-Wert (Wirksamkeit) definiert als der niedrigste Hb-Wert des zentralen oder lokalen Labors oder der Hb-Wert vor der Transfusion aus den Transfusionsaufzeichnungen, der innerhalb der 35 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt, sofern verfügbar.
[c] Anzahl der Monate vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum der Einwilligung nach Aufklärung.
[d] Der Ausgangs-EPO-Wert war definiert als höchster EPO-Wert innerhalb der 35 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats.
[e] Erhoben über 8 Wochen vor der Randomisierung.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-002

Endpunkt	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Primärer Endpunkt		
• RBC-TI über 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Hb-Anstieg von ≥ 1.5 g/dl (Woche 1 – 24)		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 %-KI)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Standard-Risikodifferenz der Ansprechrate (95 %-KI)[a]	25,4 (15,8; 35,0)	
p-Wert	< 0,0001	
Odds Ratio (95 %-KI)[a]	3,1 (2,0; 4,8)	
Sekundäre Endpunkte		
• HI-E per IWG ≥ 8 Wochen (Woche 1 – 24)[b]		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 %-KI)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Standard-Risikodifferenz (95 %-KI)[a]	21,5 (12,2; 30,7)	
p-Wert	< 0,0001	
Odds Ratio (95 %-KI)[a]	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI über 24 Wochen (Woche 1 – 24)		
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 %-KI)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Standard-Risikodifferenz (95 %-KI)[a]	16,3 (7,1; 25,4)	
p-Wert	0,0003	
Odds Ratio (95 %-KI)[a]	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI über ≥ 24 Wochen (Woche 1 – 48)	163	167
Anzahl der Responder (Ansprechrate %) (95 %-KI)	99 (60,7) (52,8; 68,3)	66 (39,5) (32,1; 47,4)
Standard-Risikodifferenz (95 %-KI)[a]	20,7 (10,8; 30,6)	
p-Wert	p < 0,0001[c]	
Odds Ratio (95 %-KI)[a]	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = Hämoglobin; RBC = EK-Transfusion
[a] Basierend auf dem CMH-Test, stratifiziert nach Ausgangswert der Erythrozyten-Transfusionsbelastung (< 4, ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status (RS+, RS–) und sEPO-Spiegel (≤ 200, > 200 U/L). Es wird ein 1-seitiger p-Wert angegeben.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung der Tabelle 8

[b] HI E = Haematological Improvement – erythroid. Der Anteil der Patienten, welche 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 HI-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 HI-E definiert als ein mittlerer Anstieg des Hb-Wertes von ≥ 1,5 g/dl für 8 Wochen ohne EK-Transfusionen.

[c] Nomineller p-Wert

Tabelle 10: Demografische Daten und Ausgangs-Krankheitsmerkmale von MDS-Patienten mit < 5 % Blasten im Knochenmark in Studie ACE-536-MDS-001 vor Therapiebeginn

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

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

[a] Die Berechnung des Alters erfolgte auf Grundlage des Datums der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung.

[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-Hb-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.

den meisten Subgruppen, einschließlich Patienten mit hohem endogenen EPO-Spiegel (200 – 500 U/l) vor Therapiebeginn beobachtet (23,3 % *vs.* 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

Siehe Tabelle 12 auf Seite 11

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

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

• *Transfusionsabhängige 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 transfusionsabhängiger β-Thalassämie-assoziierter 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 mg/kg (N = 224) oder Placebo (N = 112) subkutan alle 3 Wochen. Dosistitration 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 Hb 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 Studie ACE-536-B-THAL-001 sind in Tabelle 13 dargestellt.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 12

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 in Tabelle 14 auf Seite 12 zusammengefasst.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei MDS-Patienten in Studie 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 *vs*. 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 *vs*. Placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
RBC-Transfusionseinheiten[c] • **Woche 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 *vs.* 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 *vs*. Placebo) 95 %-KI für LS-Mittelwert-Differenz	–4,8 (1,62) –8,0; –1,6	
• **Woche 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 *vs*. Placebo) 95 %-KI für LS-Mittelwert-Differenz	–4,3 (1,00) –6,3; –2,3	
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 *vs*. Placebo) 95 %-KI für LS-Mittelwert-Differenz	–3,3 (1,96) –7,1; 0,6	

RBC-TI: EK-Transfusionsunabhängig; KI: Konfidenzintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

[a] CMH-Test, stratifiziert für die durchschnittliche Transfusionslast vor Therapiebeginn (≥ 6 Einheiten *vs.* < 6 Einheiten pro 8 Wochen) und den IPSS-R-Wert vor Therapiebeginn (sehr niedrig bzw. niedrig *vs.* 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 = 12 *bzw.* N = 78).

[c] Post-hoc-Analyse mit Imputation der Ausgangswerte.

Explorative Ergebnisse

Siehe Tabelle 15 auf Seite 13

Eine Reduktion der mittleren Serumferritinspiegel gegenüber dem Ausgangswert wurde im Luspatercept-Arm beobachtet im Vergleich zu einem Anstieg bei Placebo in Woche 48 (–235,56 µg/l *vs.* + 107,03 µg/l), woraus sich eine Least Square Mittelwert-Therapie-Differenz von –342,59 µg/l (95 %-KI: –498,30; –186,87) ergab.

Insgesamt 85 % (147/173) 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.

Nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept wurde in der multizentrischen,

Tabelle 12: Explorative Wirksamkeitsergebnisse bei MDS-Patienten in Studie ACE-536-MDS-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E[a] • **Woche 1 – 24** Anzahl der Responder (Ansprechrate %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95 %-KI)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Reduktion der EK-Transfusion um 4 Einheiten/8 Wochen, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Mittlerer Hb-Anstieg von ≥ 1,5 g/dl für 8 Wochen, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• **Woche 1 – 48** Anzahl der Responder (Ansprechrate %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95 %-KI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Reduktion der EK-Transfusion um 4 Einheiten/8 Wochen, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Mittlerer Hb-Anstieg von ≥ 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 (µg/L)[b] LS-Mittelwert (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95 %-KI für LS-Mittelwert	–82,9; 102,7	71,2; 308,8
Behandlungsvergleich (Luspatercept *vs*. Placebo)[c]		
LS-Mittelwert-Differenz (SE)	–180,1 (65,81)	
95 %-KI für LS-Mittelwert-Differenz	–309,8; –50,4	

Hb = Hämoglobin

[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 ≥ 1,5 g/dl für 8 Wochen ohne EK-Transfusionen.

[b] Wenn für einen Patienten 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 *vs.* < 6 Einheiten Erythrozyten je 8 Wochen) und IPSS-R-Ausgangswert (sehr niedrig bzw. niedrig *vs.* mittel).

randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) bei erwachsenen Patienten mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen β-Thalassämie verbunden war, untersucht (Hb-Konzentration ≤ 10 g/dl).

Insgesamt 145 erwachsene Patienten, die EK-Transfusionen erhielten (0 – 5 EK-Einheiten während des 24-Wochen-Zeitraums vor der Randomisierung) und einen Hb-Ausgangswert von ≤ 10 g/dl (definiert als Durchschnittswert von mindestens 2 Hb-Messungen im Abstand von ≥ 1 Woche innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung) aufwiesen, wurden zu einer Behandlung mit Luspatercept (N = 96) oder Placebo (N = 49) subkutan alle 3 Wochen randomisiert. Bei der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach ihrem Hb-Ausgangswert und anhand ihres wöchentlichen Domäne-Scores für Müdigkeit/Schwäche (Tiredness/Weakness, T/W) aus dem NTDT-PRO-Fragebogen (nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie, NTDT; Patient reported outcome, PRO). Eine Dosistitration bis 1,25 mg/kg war erlaubt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Hb-Wert verzögert oder reduziert werden. Bei insgesamt 53 % der mit Luspatercept behandelten Patienten (N = 51) und bei 92 % der mit Placebo behandelten Patienten (N = 45) wurde die Dosis im Laufe des 48-wöchigen Behandlungszeitraums auf 1,25 mg/kg erhöht. Von den mit Luspatercept behandelten Patienten waren 96 % mindestens 6 Monate lang und 86 % mindestens 12 Monate lang exponiert. Insgesamt 89 (92,7 %) der Patienten, die Luspatercept erhielten, und 35 (71,4 %) der Patienten, die Placebo erhielten, schlossen 48 Behandlungswochen ab.

Alle Patienten kamen für eine BSC in Frage, die EK-Transfusionen, Eisenchelatoren, Einsatz von antibiotischer, antiviraler und antimykotischer Therapie sowie Nahrungsergänzungsmittel je nach Bedarf umfasste. Eine begleitende Anämie-Behandlung mit Bluttransfusionen war nach Ermessen des Arztes erlaubt, wenn der Hb-Wert niedrig war, Anämie-Symptome (z. B. behandlungsbedürftige hämodynamische oder pulmonale Beeinträchtigungen) oder Begleiterkrankungen vorlagen. Patienten mit Hb S/β-Thalassämie oder alpha (α)-Thalassämie oder mit schweren Organerkrankungen (Leber-, Herz-, Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz), aktiver Hepatitis C oder B oder HIV waren von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit kurz zurückliegender tiefer Venenthrombose (TVT) oder Schlaganfall oder kurz zurückliegender Anwendung von ESA, Behandlung mit Immunsuppressiva oder Hydroxycarbamid sowie Patienten mit chronischer Antikoagulationstherapie oder nicht eingestellter Hypertonie. Nur eine begrenzte Zahl von Patienten mit Begleiterkrankungen in Verbindung mit einer zugrunde liegenden Anämie, wie z. B. pulmonale Hypertonie, Leber- und Nierenerkrankungen und Diabetes, wurde in die Studie aufgenommen.

Die wichtigsten Ausgangsmerkmale der Erkrankung in der Intention-To-Treat (ITT)-Population mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-002 sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Siehe Tabelle 16 auf Seite 13

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 17 auf Seite 14 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 17 auf Seite 14

Insgesamt 77,1 % der mit Luspatercept behandelten Patienten erzielten einen Anstieg des mittleren Hb-Werts von ≥ 1 g/dl gegenüber dem Ausgangswert über das durchgehende 12-Wochen-Intervall (ohne EK-Transfusionen) (Wochen 13 – 24). Dieser Effekt blieb bei den 57,3 % der Patienten, die bis Woche 144 behandelt wurden, erhalten.

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 mye-

Tabelle 13: Demografische Daten und Ausgangs-Krankheitsmerkmale von Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-001 vor Therapiebeginn

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Demografische Daten		
Alter (Jahre) Median (min.; max.)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Alterskategorien, n (%) ≤ 32 > 32 bis ≤ 50 > 50	129 (57,6) 78 (34,8) 17 (7,6)	63 (56,3) 44 (39,3) 5 (4,5)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	92 (41,1) 132 (58,9)	49 (43,8) 63 (56,3)
Ethnische Abstammung, n (%) Asiatisch Dunkelhäutig Weißhäutig Nicht erfasst oder berichtet Andere	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)
Krankheitsmerkmale		
Hb-Schwellenwert vor Transfusionen[a], 12-wöchige Vorlaufzeit (g/dl) Median (min.; max.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (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 (%) β0/β0 Non-β0/β0 Keine Angaben[b]	68 (30,4) 155 (69,2) 1 (0,4)	35 (31,3) 77 (68,8) 0

[a] Der 12-wöchige Schwellenwert vor Transfusionen wurde definiert als Mittelwert aller dokumentierten Hb-Werte 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.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-001

Endpunkt	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Primärer Endpunkt		
≥ 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		
Woche 13 – 24	47 (21,0)	5 (4,5)
Differenz der Anteile (95 % KI)[a]	16,5 (10,0; 23,1)	
p-Wert[b]	< 0,0001	
Sekundäre Endpunkte		
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	
≥ 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	16 (7,1)	2 (1,8)
Differenz der Anteile (95 % KI)[a]	5,4 (1,2; 9,5)	
p-Wert[b]	0,0402	
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.

lodysplastischen 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 Jahren 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 37 % sowohl bei β-Thalassämie- als auch bei MDS-Patienten.

Verteilung

Bei den empfohlenen Dosen betrug das geometrische mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 9,56 l für MDS-Patienten und 7,26 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 geometrische mittlere scheinbare Gesamt-Clearance 0,47 l/d für MDS-Patienten und 0,44 l/d für β-Thalassämie-Patienten. Die geometrische mittlere Halbwertszeit im Serum lag bei ungefähr 14,1 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.

Tabelle 15: Explorative Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie in Studie 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		
Beliebige aufeinanderfolgende 12 Wochen*	173 (77,2)	39 (34,8)
Differenz der Anteile (95 % KI)[a]	42,4 (31,5; 52,5)	
Beliebige aufeinanderfolgende 24 Wochen*	116 (51,8)	3 (2,7)
Differenz der Anteile (95 % KI)[a]	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 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		
Beliebige aufeinanderfolgende 12 Wochen*	112 (50,0)	9 (8,0)
Differenz der Anteile (95 % KI)[a]	42,0 (32,7; 49,9)	
Beliebige aufeinanderfolgende 24 Wochen*	53 (23,7)	1 (0,9)
Differenz der Anteile (95 % KI)[a]	22,8 (16,5; 29,1)	
Änderung des Least-Square (LS)-Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert der Transfusionslast (EK-Einheiten/48 Wochen)		
Woche 1 bis Woche 48		
LS-Mittelwert	–4,69	+ 1,17
LS-Mittelwert-Differenz (Luspatercept – Placebo) (95 % KI)[c]	–5,86 (–7,04; –4,68)	
Woche 49 bis Woche 96		
LS-Mittelwert	–5,43	+ 1,80
LS-Mittelwert-Differenz (Luspatercept – Placebo) (95 % KI)[c]	–7,23 (–13,84; –0,62)	

ANCOVA = Kovarianzanalyse; 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.

* Placebo-Patienten werden bis vor dem Wechsel zu Luspatercept beurteilt. Für die rollierende Analyse zu beliebigen aufeinanderfolgenden 12/24 Wochen enthält der Luspatercept Behandlungs-Arm keine Placebo-Patienten, die zu Luspatercept gewechselt sind.

Tabelle 16: Demografische Daten und Ausgangs-Krankheitsmerkmale von Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-002 vor Therapiebeginn

	ITT-Population	
	Luspatercept (N = 96)	**Placebo (N = 49)**
Demographische Daten		
Alter (Jahre)		
Median (min, max)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	40 (41,7)	23 (46,9)
Weiblich	56 (58,3)	26 (53,1)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Asiatisch	31 (32,3)	13 (26,5)
Weißhäutig	59 (61,5)	28 (57,1)
Sonstige	6 (6,3)	8 (16,3)
Krankheitsmerkmale		
β-Thalassämie-Diagnose, n (%)		
β-Thalassämie	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/β-Thalassämie	28 (29,2)	11 (22,4)
β-Thalassämie in Kombination mit α-Thalassämie	5 (5,2)	4 (8,2)
Hb-Ausgangswert[a] (g/dl)		
Median (min, max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 14

Hb-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 ESA-refraktärem oder -intolerantem MDS oder β-Thalassämie verbunden.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie, die eine Ausgangs-Transfusionslast von 0 bis 5 Einheiten innerhalb von 24 Wochen aufwiesen, ging eine Erhöhung der Serumexposition von Luspatercept (zeitgemittelte AUC) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Hb-Anstiegs (≥ 1 g/dl oder ≥ 1,5 g/dl) sowie einem längeren Anhalten derartiger Hb-Anstiege einher. Die Luspatercept-Serumkonzentration, bei der 50 % der maximalen stimulierenden Wirkung auf die Hb-Bildung erreicht werden, wurde auf 7,6 µg/ml geschätzt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Populations-PK-Analyse für Luspatercept umfasste Patienten im Alter von 27 bis 95 bzw. 18 bis 71 Jahren für MDS- bzw. β-Thalassämie-Patienten, mit einem medianen Alter von 72,5 Jahren bei MDS-Patienten und von 33 Jahren für β-Thalassämie-Patienten. Über die Altersgruppen wurde bei MDS-Patienten (≤ 64, 65 – 74 und ≥ 75 Jahre) oder bei Patienten mit β-Thalassämie (18 bis 71 Jahre) 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 ≤ ONG; N = 62 für β-Thalassämie-Patienten und N = 311 für MDS-Patienten), leichter Leberfunktionsstörung (BIL > 1 – 1,5 × ONG und ALT oder AST > ONG; N = 89 für β-Thalassämie-Patienten und N = 126 für MDS-Patienten), mittelschwerer Leberfunktionsstörung (BIL > 1,5 – 3 × ONG, alle ALT oder AST; N = 157 für β-Thalassämie-Patienten und N = 32 für MDS-Patienten) oder schwerer Leberfunktionsstörung (BIL > 3 × ONG, alle ALT oder AST; N = 73 für β-Thalassämie-Patienten und N = 1 für MDS-Patienten), wie in den Kriterien für Leberfunktionsstörung des National Cancer Institute definiert. Auswirkungen der Leberfunktionskategorien, erhöhten Leberenzymwerte (ALT oder AST, bis zu 3 × ONG) und erhöhtes Gesamt-BIL (4 – 246 µmol/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) ≥ 3 × ONG. Für Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) liegen keine

Fortsetzung der Tabelle 16

	ITT-Population	
	Luspatercept (N = 96)	**Placebo (N = 49)**
Patienten mit mittlerer Hb-Ausgangswert-Kategorie[a] (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Ausgangswert des NTDT-PRO T/W Domäne-Scores[b], n (%) Median (min, max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Ausgangswert der NTDT-PRO T/W Domäne-Score-Kategorie[b], n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Ausgangswert der Transfusionslast (Einheiten/24 Wochen) Median (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Splenektomie, n (%) Ja	34 (35,4)	26 (53,1)
MRT LIC (mg/g Trockengewicht)[c], n Median (min, max)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
MRT Milzvolumen (cm³), n Median (min, max)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
ICT Anwendung zu Behandlungsbeginn, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Serumferritin-Ausgangswert (µg/l)[d] Median (min, max)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb = Hämoglobin; HbE = Hämoglobin E; ICT = Eisenchelattherapie; LIC = Leber-Eisenkonzentration; max = Maximum; min = Minimum; MRT = Magnetresonanztomographie; NTDT-PRO T/W = von Patienten berichtetes Ergebnis für den Domäne-Score von Müdigkeit und Schwäche im Fragebogen für nicht-transfusionsabhängige β-Thalassämie.

[a] Mittel von mindestens 2 Hb-Werten des Zentrallabors während des 28-tägigen Screeningzeitraums.

[b] Ausgangswert definiert als Durchschnitt der vorliegenden Angaben zum NTDT-PRO T/W Domäne-Score über 7 Tage vor Dosis 1 an Tag 1.

[c] Der LIC-Wert war entweder der Wert, der mit dem elektronischen Prüfbogen (eCRF) erfasst wurde, oder der Wert, der von den T2*-, R2*- oder R2-Parametern abgeleitet wurde, je nachdem, welche Verfahren und welche Software für die LIC-Akquisition im MRT eingesetzt wurden.

[d] Der mittlere Serumferritin-Ausgangswert wurde in den 24 Wochen bei oder vor Dosis 1 an Tag 1 berechnet. Der ICT-Ausgangswert wurde während der 24 Wochen bei oder vor Dosis 1 an Tag 1 berechnet.

Tabelle 17: Wirksamkeitsergebnisse von Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger β-Thalassämie in Studie ACE-536-B-THAL-002

	ITT-Population	
Endpunkt	**Luspatercept (N = 96)**	**Placebo (N = 49)**
Primärer Endpunkt **Anstieg des mittleren Hb-Werts um ≥ 1 g/dl gegenüber dem Ausgangswert über das durchgehende 12-Wochen-Intervall (ohne Transfusionen)**		
• **Woche 13–24** Ansprechrate[a], n [(%) (95 %-KI)][b]	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-Wert[c]	< 0,0001	

KI = Konfidenzintervall; Hb = Hämoglobin

[a] Definiert als Anzahl der Patienten mit einem Hb-Wert-Anstieg ≥ 1 g/dl ohne EK-Transfusionen im Vergleich zum Ausgangswert (d. h. der Durchschnitt von ≥ 2 Hb-Messungen im Abstand von ≥ 1 Woche innerhalb von 4 Wochen vor Dosis 1 an Tag 1).

[b] Das 95 % KI für die Ansprechrate (%) wurde nach dem exakten Clopper-Pearson-Verfahren geschätzt.

[c] Das Odds Ratio (Luspatercept *vs.* Placebo) mit 95 % KI und p-Wert wurde anhand des CMH-Tests geschätzt, stratifiziert nach der Hb-Kategorie zu Behandlungsbeginn (< 8,5 *vs.* ≥ 8,5 g/dl) und der NTDT-PRO T/W Domäne-Score-Kategorie (≥ 3 *vs.* < 3) zu Behandlungsbeginn, definiert als Kovariaten bei der Randomisierung.

Hinweis: Patienten mit fehlenden Hb-Werten für Wochen 13–24 wurden in der Analyse als Non-Responder eingestuft.

PK-Daten vor, weil dazu keine spezielle Studie durchgeführt wurde.

Nierenfunktionsstörung

Die Populations-PK-Analyse für Luspatercept umfasste Patienten mit normaler Nierenfunktion (individuelle eGFR ≥ 90 ml/min, N = 302 für β-Thalassämie-Patienten und N = 169 für MDS-Patienten), leichter Nierenfunktionsstörung (individuelle eGFR 60 bis 89 ml/min, N = 74 für β-Thalassämie-Patienten und N = 204 für MDS-Patienten) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (individuelle eGFR von 30 bis 59 ml/min, N = 4 für β-Thalassämie-Patienten und N = 88 für MDS-Patienten) gemäß der MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*). Die Luspatercept-Serumkonzentration (AUC) im Steady-State war bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um 24 % bis 41 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (individuelle eGFR < 30 ml/min) 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 *vs.* Weiße).

Die folgenden Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn hatten keine klinische signifikante Wirkung auf die Luspatercept-Clearance: Serum-Erythropoetinspiegel (2,4 – 1680 U/l für β-Thalassämie-Patienten und 7,80 – 2920 U/l für MDS-Patienten), EK-Transfusionslast (0 – 43,4 Einheiten/24 Wochen), MDS-Ringsideroblasten, β-Thalassämie-Genotyp (β0/β0 *vs.* non-β0/β0) und Splenektomie.

Das Verteilungsvolumen und die Clearance von Luspatercept erhöhten sich mit zunehmendem Körpergewicht (33 – 124 kg), was das körpergewichtsbasierte 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: membranoproliferative 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 F_1-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 F_1-Weibchen (schädlich nur bei Dosis 30 mg/kg) und geringeres Körpergewicht in F_1-Männchen im Zeitraum vor der Paarung, während und nach der Paarung und mikroskopische Nierenbefunde bei F_1-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 F_1-Generation schlossen die Festlegung eines NOAEL für allgemeine und entwicklungsbezogene Toxizität der F_1-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 F_1-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 (E330)
Natriumcitrat (E331)
Polysorbat 80 (E433)
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

5 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 (≤ 25 °C) oder für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °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 °C – 8 °C nicht überschreiten dürfen.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °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.

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 Dosis 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 Schwebe- und Fremdpartikel. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn nicht gelöstes Produkt oder Schwebe- 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

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juni 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München

Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de

13. SCHULUNGSMATERIAL

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes mit einem Smartphone verfügbar:

Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse https://www.bms.com/de/our-medicines.html#reblozyl.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt