

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține luspatercept 25 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține luspatercept 75 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.

Luspatercept este produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reblozyl este indicat la adulți pentru tratamentul anemiei dependente de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar (vezi pct. 5.1).

Reblozyl este indicat la adulți pentru tratamentul anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă și non-dependentă de transfuzii (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze

Înainte de fiecare administrare de Reblozyl, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite (red blood cell, RBC) care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

Doza inițială recomandată de Reblozyl este de 1 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.

- *Sindroame mielodisplazice*

Intervalul recomandat pentru concentrația țintă a Hb este cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl. Creșterea dozei în cazul unui răspuns insuficient este prezentată mai jos.

Tabelul 1: Creșterea dozei în cazul unui răspuns insuficient

Doza de 1 mg/kg	Creșterea dozei
Dacă după cel puțin 2 doze consecutive de 1 mg/kg, un pacient: • necesită în continuare transfuzii de RBC sau • nu a atins concentrația Hb ≥ 10 g/dl și creșterea Hb este < 1 g/dl	• Doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg
Doza de 1,33 mg/kg	Creșterea dozei
Dacă după cel puțin 2 doze consecutive de 1,33 mg/kg, un pacient: • necesită în continuare transfuzii de RBC sau • nu a atins concentrația Hb ≥ 10 g/dl și creșterea Hb este < 1 g/dl	• Doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg

Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni. Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei.

Pentru pacienții cu o valoare a Hb înainte de doză de > 9 g/dl și care nu au ajuns la independența de transfuzii, poate fi necesară creșterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creștere a Hb peste valoarea țintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.

Dacă un pacient pierde răspunsul (adică independența de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei (vezi Tabelul 2).

- *β -talasemie dependentă de transfuzii*

La pacienții la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de RBC de cel puțin o treime după ≥ 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială de 1 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg. Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei (vezi Tabelul 3).

- *β -talasemie non-dependentă de transfuzii*

La pacienții la care nu s-a obținut sau nu s-a menținut un răspuns, definit ca o creștere a valorii inițiale a Hb înainte de administrarea dozei de ≥ 1 g/dl, după ≥ 2 doze utilizate consecutiv (6 săptămâni) la aceeași valoare a dozei (în absența transfuziilor, adică la cel puțin 3 săptămâni după ultima transfuzie), doza trebuie crescută cu un nivel (vezi Tabelul 3). Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg cu administrare la interval de 3 săptămâni.

Creșterea la următorul nivel al dozei

Creșterea la următorul nivel al dozei în funcție de doza actuală este prezentată mai jos.

Tabelul 2: Creșterea la următorul nivel al dozei pentru SMD

Doza actuală	Doza crescută
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabelul 3: Creșterea la următorul nivel al dozei pentru β -talasemie

Doza actuală	Doza crescută
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Se aplică numai pentru β -talasemia nedependentă de transfuzii.

Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei, comparativ cu valoarea Hb la doza anterioară, doza de Reblozyl trebuie redusă cu un nivel.

Dacă Hb este ≥ 12 g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este ≤ 11 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb față de valoarea Hb la doza anterioară (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după amânarea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg (pentru SMD sau β -talasemie dependentă de transfuzii) și sub 0,6 mg/kg (pentru β -talasemie non-dependentă de transfuzii).

Dozele reduse în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Tabelul 4: Doza redusă pentru SMD

Doza curentă	Doza redusă
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabelul 5: Doza redusă pentru β -talasemie

Doza curentă	Doza redusă
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Se aplică numai pentru β -talasemia non-dependentă de transfuzii.

Modificări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Instrucțiunile privind întreruperea administrării sau reducerea dozelor ca urmare a reacțiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Instrucțiuni privind modificarea dozei

Reacții adverse legate de tratament*	Instrucțiuni privind doza
Reacții adverse de Gradul 2 (vezi pct. 4.8), inclusiv hipertensiune arterială de Gradul 2 (vezi pct. 4.4 și 4.8)	- Se întrerupe tratamentul - Se reia tratamentul cu doza anterioară atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial

Reacții adverse legate de tratament*	Instrucțiuni privind doza
Hipertensiune arterială de Gradul ≥ 3 (vezi pct. 4.4 și 4.8)	- Se întrerupe tratamentul - Se reia tratamentul cu o doză redusă după ce tensiunea arterială este controlată, conform ghidului de reducere a dozei
Alte reacții adverse de Gradul ≥ 3 persistente (vezi pct. 4.8)	- Se întrerupe tratamentul - Se reia tratamentul cu doza anterioară sau cu doză redusă atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial, conform ghidului de reducere a dozei
Mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) care cauzează complicații grave (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Se oprește administrarea tratamentului

* Gradul 1: ușoare; Gradul 2: moderate; Gradul 3: severe; și Gradul 4: care pun în pericol viața.

Doze omise

În cazul unei administrări programate omise sau întârziată a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Reblozyl cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

Pacienți care prezintă pierderea răspunsului

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Reblozyl, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicația respectivă care este tratată (vezi Tabelul 2 și Tabelul 3).

Oprirea administrării

Administrarea Reblozyl trebuie oprită dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor (pentru pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii) sau o creștere față de valoarea inițială a Hb în absența transfuziilor (pentru pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii) sau o scădere a încărcăturii transfuziilor, inclusiv fără creșterea Hb față de valoarea inițială (pentru pacienții cu SMD), după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru Reblozyl (vezi pct. 5.2). Datele disponibile pentru pacienții cu β -talasemie cu vârsta ≥ 60 de ani sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru pacienții cu bilirubina totală (BIL) > limita superioară a normalului (LSN) și/sau alanin-aminotransferaza (ALT) sau aspartat-aminotransferaza (AST) < 3 x LSN (vezi pct. 5.2).

Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu ALT sau AST ≥ 3 x LSN sau afectare hepatică de Grad ≥ 3 clasificării CTCAE din cauza lipsei datelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] individuală între 30 și 89 ml/min).

Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFG individuală < 30 ml/min) din cauza lipsei datelor clinice (vezi pct. 5.2). S-a constatat că pacienții cu insuficiență renală la momentul inițial au o expunere mai mare (vezi pct. 5.2). Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru eventuale reacții adverse și ajustarea dozei trebuie gestionată în consecință (vezi Tabelul 6).

Copii și adolescenți

Nu se justifică administrarea Reblozyl la copii și adolescenți pentru indicația de sindroame mielodisplazice sau la copii cu vârsta sub 6 ani în β -talasemie. Siguranța și eficacitatea administrării Reblozyl la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite în β -talasemie. Pentru datele non-clinice, vezi pct. 5.3.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

După reconstituire, soluția de Reblozyl trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate, folosind aceeași localizare anatomică, dar pe părți opuse ale corpului.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

Dacă soluția de Reblozyl a fost refrigerată după reconstituire, aceasta trebuie scoasă din frigider cu 15-30 de minute înainte de injectare, pentru a o lăsa să ajungă la temperatura camerei. Acest lucru va face ca injectarea să fie mai confortabilă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).
- Pacienți care necesită tratament pentru controlul creșterii maselor EMH (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evenimente tromboembolice

La pacienții cu β -talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% (8/223) dintre pacienții tratați cu luspatercept în faza dublu-orb a studiului pivot la pacienți cu dependență de transfuzii și la 0,7% (1/134) dintre pacienți în timpul fazei în regim deschis a studiului pivot la pacienți non-dependenți de transfuzii. ETE raportate au inclus tromboza venoasă profundă (TVP), tromboza venoasă portală, embolusurile pulmonare, accidentul vascular cerebral ischemic și tromboflebita superficială (vezi pct. 4.8). Tuturor pacienților cu ETE li s-a efectuat splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE (de

exemplu, antecedente de trombocitopenie sau utilizarea concomitentă a terapiei de substituție hormonală). Apariția ETE nu a fost corelată cu valori crescute ale Hb. Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu β -talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE. Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directe clinice curente la pacienții cu β -talasemie cu risc mai crescut.

La pacienții cu SMD, s-au raportat ETE la 3,9% (13/335) dintre pacienții tratați cu luspatercept. ETE raportate au inclus ischemia cerebrală și accidentul cerebrovascular la 1,2% (4/335) dintre pacienți. Toate ETE au apărut la pacienții cu factori de risc semnificativi (fibrilație atrială, accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă și boală vasculară periferică) și nu au fost corelate cu concentrațiile Hb crescute, valorile trombocitare sau hipertensiunea arterială.

Mase hematopoietice extramedulare

La pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii, s-au observat mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) la 3,2% (10/315) dintre pacienții tratați cu luspatercept în studiul pivot și în studiul de urmărire pe termen lung. Simptome de compresie medulară cauzate de masele EMH au apărut la 1,9% (6/315) dintre pacienții tratați cu luspatercept (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii, s-au observat mase EMH la 6,3% (6/96) dintre pacienții tratați cu luspatercept în studiul pivot. Simptome de compresie medulară cauzate de masele EMH au apărut la 1% (1/96) dintre pacienții tratați cu luspatercept. În timpul fazei în regim deschis a studiului, masele EMH au fost observate la încă 2 pacienți, rezultând un total de 8/134 (6%) pacienți (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu mase EMH pot manifesta o agravare a acestor mase și complicații în timpul tratamentului. Semnele și simptomele pot varia în funcție de localizarea anatomică. Pacienții trebuie monitorizați, la inițierea și în timpul tratamentului, pentru simptome și semne sau complicații cauzate de masele EMH, și trebuie tratați conform ghidurilor clinice. Tratamentul cu luspatercept trebuie întrerupt în cazul în care există complicații grave induse de masele EMH. Luspatercept nu se recomandă pacienților care necesită tratament pentru controlul creșterii maselor EMH.

Hipertensiune arterială

În studiile pivot privind SMD și β -talasemia, pacienții tratați cu luspatercept au prezentat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice de până la 5 mmHg față de momentul inițial (vezi pct. 4.8).

S-a observat o incidență crescută a hipertensiunii arteriale în primele 12 luni de tratament la pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept (vezi pct. 4.8).

Tratamentul trebuie început numai dacă tensiunea arterială este controlată adecvat. Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. Poate fi necesară ajustarea dozei de luspatercept sau amânarea administrării, iar pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform ghidurilor clinice actuale (vezi Tabelul 6 de la pct. 4.2). Beneficiul potențial al tratamentului cu Reblozyl trebuie reevaluat în caz de hipertensiune arterială persistentă sau exacerbări ale hipertensiunii arteriale preexistente.

Fractură traumatică

La pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii, fracturile traumatice au fost observate la 0,4% (1/223) dintre pacienții tratați cu luspatercept.

La pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii, fracturile traumatice au fost observate la 8,3% (8/96) dintre pacienții tratați cu luspatercept. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de fractură traumatică.

Excipienți

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Conținut de polisorbitat 80

Acest medicament conține 0,1 mg polisorbitat 80 în fiecare flacon de 25 mg sau 0,3 mg polisorbitat 80 în fiecare flacon de 75 mg, echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbitații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice formale privind interacțiunile. Utilizarea concomitentă a agenților de chelare a fierului nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii luspatercept.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Reblozyl și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză. Înainte de începerea tratamentului cu Reblozyl, trebuie efectuat un test de sarcină pentru femeile aflate la vârsta fertilă și trebuie să le fie furnizat cardul pacientului.

Sarcina

Tratamentul cu Reblozyl nu trebuie început la o femeie dacă aceasta este gravidă (vezi pct. 4.3). Nu există date provenite din utilizarea Reblozyl la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Reblozyl este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă pacienta rămâne gravidă, trebuie oprită administrarea Reblozyl.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă luspatercept sau metabolii acestuia se excretă în laptele uman. Luspatercept a fost detectat în laptele femelelor de șobolan lactante (vezi pct. 5.3). Din cauza efectelor adverse necunoscute ale luspatercept la nou-născuți/sugari, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea în timpul tratamentului cu Reblozyl și timp de 3 luni după ultima doză, fie de a întrerupe tratamentul cu Reblozyl, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul luspatercept asupra fertilității la om nu este cunoscut. Pe baza constatărilor la animale, luspatercept poate compromite fertilitatea femeilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reblozyl are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de a reacționa la efectuarea acestor sarcini poate fi afectată din cauza riscurilor de oboseală, vertij, amețeală sau sincopă (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să

procedeze cu precauție până când cunosc impactul asupra capacității lor de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

- *Sindroame mielodisplazice*

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate la pacienții cărora li s-a administrat Reblozyl (cel puțin 15% dintre pacienți) au fost oboseala, diareea, greața, astenia, amețea, edemul periferic și durerea de spate. Reacțiile adverse la medicament de Grad ≥ 3 raportate cel mai frecvent (cel puțin 2% dintre pacienți) au inclus evenimentele hipertensive (12,5%), sincopa (3,6%), dispneea (2,7%), oboseala (2,4%) și trombocitopenia (2,4%). Reacțiile adverse grave la medicament raportate cel mai frecvent (cel puțin 1% dintre pacienți) au fost infecțiile tractului urinar (1,8%), dispneea (1,5%) și durerea de spate (1,2%).

Astenia, oboseala, greața, diareea, hipertensiunea arterială, dispneea, amețea și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unui eveniment advers a apărut la 10,1% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Motivul care a dus cel mai frecvent la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept a fost progresia SMD subiacent.

La 24,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept au avut loc amânări ale dozei ca urmare a unei concentrații Hb pre-doză ≥ 12 g/dl.

- *β -talasemie dependentă de transfuzii*

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Reblozyl (cel puțin 15% dintre pacienți) au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia. Reacția adversă la medicament de Grad ≥ 3 raportată cel mai frecvent a fost hiperuricemia. Cele mai grave reacții adverse raportate au inclus evenimentele tromboembolice de tromboză venoasă profundă, accidentul vascular cerebral ischemic, tromboza venoasă portală și embolia pulmonară (vezi pct. 4.4).

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețea și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

- *β -talasemie non-dependentă de transfuzii*

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Reblozyl (cel puțin 15% dintre pacienți) au fost durerea osoasă, cefaleea, artralgia, durerea de spate, prehipertensiunea arterială și hipertensiunea arterială. Cea mai frecventă reacție adversă de Grad ≥ 3 și cea mai gravă reacție adversă (cel puțin 2% dintre pacienți) a fost fractura traumatică. Compresia medulară din cauza maselor EMH a apărut la 1% dintre pacienți.

Durerea osoasă, durerea de spate, infecțiile căilor respiratorii superioare, artralgia, cefaleea și prehipertensiunea arterială au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament nu au fost grave și nu au necesitat oprirea administrării tratamentului. Oprirea administrării tratamentului din cauza unei reacții adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului au fost compresia medulară, hematopoieza extramedulară și artralgia.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Cea mai înaltă frecvență pentru fiecare reacție adversă observată și raportată la pacienții din studiile pivot privind SMD, β -talasemia și studiul de urmărire pe termen lung este indicată în Tabelul 7 de mai jos. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 7: Reacțiile adverse la medicament (RAM) la pacienții tratați cu Reblozyl pentru SMD și/sau β -talasemie în cele patru studii pivot

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat	Frecvență (toate gradele) pentru SMD	Frecvență (toate gradele) pentru β-talasemie
Infecții și infestări	bronșită	Frecvente	Frecvente ^a
	infecție a tractului urinar	Foarte frecvente	Frecvente ^a
	infecție a tractului respirator	Frecvente	
	infecție a tractului respirator superior	Frecvente	Foarte frecvente ^a
	gripă	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	hematopoieză extramedulară ^{VI}	Cu frecvență necunoscută ^{VII}	Frecvente
	trombocitopenie	Frecvente	
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate ^{I, VI}	Frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	hiperuricemie	Frecvente	Frecvente
	deshidratare	Frecvente	
	scădere a apetitului alimentar	Frecvente	
	dezechilibru electrolitic ^{IX}	Foarte frecvente	
Tulburări psihice	insomnie	Frecvente	Foarte frecvente ^b
	anxietate	Frecvente	Frecvente
	iritabilitate		Frecvente
	stare de confuzie	Frecvente	
Tulburări ale sistemului nervos	amețeală	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	migrenă		Frecvente ^b
	compresie medulară ^{VI}		Frecvente
	sincopă/presincopă	Frecvente	Frecvente ^a
Tulburări acustice și vestibulare	vertij/vertij de poziție	Frecvente	Frecvente ^a
Tulburări cardiace	fibrilație atrială	Frecvente	
	insuficiență cardiacă	Frecvente	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat	Frecvență (toate gradele) pentru SMD	Frecvență (toate gradele) pentru β-talasemie
Tulburări vasculare	prehipertensiune arterială		Foarte frecvente ^b
	hipertensiune arterială ^{II, VI}	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	tahicardie	Frecvente	
	evenimente tromboembolice ^{IV, VI}	Frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse	Foarte frecvente	
	epistaxis	Frecvente	Frecvente ^b
	dispnee ^{VIII}	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	durere abdominală	Frecvente	Foarte frecvente ^b
	disconfort abdominal	Frecvente	
	diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente ^a
	greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	hiperhidroză	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	dorsalgie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	artralgie ^{VI}	Frecvente	Foarte frecvente
	durere osoasă ^{VI}	Frecvente	Foarte frecvente
	mialgie	Frecvente	
	slăbiciune musculară	Frecvente	
Tulburări renale și ale căilor urinare	proteinurie		Frecvente ^b
	albuminurie		Frecvente ^b
	afectare renală ^X	Frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	durere toracică de cauză necardiacă	Frecvente	
	afecțiune similară gripei	Frecvente	
	oboseală	Foarte frecvente	Foarte frecvente ^a
	astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	reații la locul injectiei ^{III, VI}	Frecvente	Frecvente
	edem periferic	Foarte frecvente	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat	Frecvență (toate gradele) pentru SMD	Frecvență (toate gradele) pentru β-talasemie
Investigații diagnostice	valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei	Frecvente	Frecvente ^V
	valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei	Frecvente	Foarte frecvente ^V
	valori serice crescute ale bilirubinei	Frecvente	Foarte frecvente ^V
	valori serice crescute ale gama-glutamyltransferazei	Frecvente	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	fractură traumatică ^{VI}		Frecvente ^b

Cele patru studii pivot sunt ACE-536-MDS-001 (SMD refractar sau intolerant la ESA), ACE-536-MDS-002 (SMD), ACE-536-B-THAL-001 (β-talasemie dependentă de transfuzii) și ACE-536-B-THAL-002 (β-talasemie non-dependentă de transfuzii).

^I Hipersensibilitatea include edemul palpebral, hipersensibilitatea la medicament, umflarea feței, edemul periorbital, edemul facial, angioedemul, umflarea buzelor, erupția cutanată tranzitorie la medicament.

^{II} Hipertensiunea arterială include hipertensiunea arterială esențială, hipertensiune arterială și criză hipertensivă.

^{III} Reacțiile la locul injecției includ eritem la locul injecției, prurit la locul injecției, umflare la locul injecției și erupție cutanată tranzitorie la locul injecției.

^{IV} ETE includ tromboza venoasă profundă, tromboza venoasă portală, accidentul vascular cerebral ischemic și embolia pulmonară.

^V Frecvența se bazează pe valorile de laborator de orice grad.

^{VI} Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate.

^{VII} Raportate doar după punerea pe piață.

^{VIII} Dispneea include dispneea de efort pentru ACE-536-MDS-002.

^{IX} Dezechilibrul electrolitic include tulburări ale metabolismului osos, calciului, magneziului și fosforului și tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic

^X Reacția adversă la medicament include termenii similari/grupați.

^a Reacții adverse la medicament observate în studiul ACE-536-B-THAL-001 pentru β-talasemie dependentă de transfuzii.

^b Reacții adverse la medicament observate în studiul ACE-536-B-THAL-002 pentru β-talasemie non-dependentă de transfuzii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Durere osoasă

Durerea osoasă a fost raportată la 2,4% dintre pacienții cu SMD tratați cu luspatercept, toate evenimentele fiind de Gradul 1-2.

Durerea osoasă a fost raportată la 19,7% dintre pacienții cu β-talasemie dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept (placebo 8,3%), cele mai multe evenimente (41/44) fiind de Gradul 1-2, iar 3 evenimente fiind de Gradul 3. Unul dintre cele 44 de evenimente a fost grav, iar 1 eveniment a dus la oprirea tratamentului. Durerea osoasă a fost cea mai frecventă în primele 3 luni (16,6%), comparativ cu lunile 4-6 (3,7%).

Durerea osoasă a fost raportată la 36,5% dintre pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept (placebo 6,1%), cele mai multe evenimente (32/35) fiind de Gradul 1-2, iar 3 evenimente fiind de Gradul 3. Niciun pacient nu a oprit tratamentul din cauza durerii osoase.

Artralgie

Artralgia a fost raportată la 7,2% dintre pacienții cu SMD tratați cu luspatercept, 0,6% fiind $\geq$ Gradul 3.

Artralgia a fost raportată la 19,3% dintre pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept (placebo 11,9%) și a dus la oprirea tratamentului la 2 pacienți (0,9%).

Artralgia a fost raportată la 29,2% dintre pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept (placebo 14,3%), cele mai multe evenimente (26/28) fiind de Gradul 1-2, iar 2 evenimente fiind de Gradul 3. Artralgia a dus la oprirea tratamentului la 1 pacient (1%).

Hipertensiune arterială

Pacienți cu SMD și β -talasemie tratați cu luspatercept au prezentat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice de până la 5 mmHg față de momentul inițial, neobservată la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Evenimentele hipertensive au fost raportate la 12,5% dintre pacienții cu SMD tratați cu luspatercept (placebo 9,2%). Evenimentele hipertensive de Gradul 3 au fost raportate la 25/335 (7,5%) dintre pacienții tratați cu luspatercept (placebo 3,9%).

Hipertensiunea arterială a fost raportată la 19,8% dintre pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept (placebo 2%). Cele mai multe evenimente (16/19) au fost de Gradul 1-2, iar 3 evenimente fiind de Gradul 3 (3,1%) la pacienții tratați cu luspatercept (placebo 0%). O incidență crescută a hipertensiunii arteriale a fost observată în timp, în primele 8-12 luni, la pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept. Vezi pct. 4.4.

Hipertensiunea arterială a fost raportată la 8,1% dintre pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept (placebo 2,8%). Vezi pct. 4.4. Au fost raportate evenimente de Gradul 3 la 4 pacienți (1,8%) tratați cu luspatercept (placebo 0%).

Hipersensibilitate

Reacțiile de tip hipersensibilitate au inclus edemul palpebral, hipersensibilitatea la medicament, umflarea feței, edemul periorbital, edemul facial, angioedemul, umflarea buzelor, erupția cutanată tranzitorie la medicament.

Reacțiile de tip hipersensibilitate au fost raportate la 4,6% dintre pacienții cu SMD (placebo 2,6%), toate evenimentele fiind de Gradul 1-2 la pacienții tratați cu luspatercept.

Edemul facial a apărut la 3,1% dintre pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii (placebo 0%).

Reacțiile de tip hipersensibilitate au fost raportate la 4,5% dintre pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept (placebo 1,8%), toate evenimentele fiind de Gradul 1-2. Hipersensibilitatea a dus la oprirea tratamentului la 1 pacient (0,4%).

Reacții la locul injecției

Reacțiile la locul injecției au inclus eritemul la locul injecției, pruritul la locul injecției, umflarea la locul injecției și erupția cutanată tranzitorie la locul injecției.

Reacțiile la locul injecției au fost raportate la 3,6% dintre pacienții cu SMD.

Reacțiile la locul injecției au fost raportate la 2,2% dintre pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii (placebo 1,8%) și toate evenimentele au fost de Gradul 1 și niciunul nu a dus la oprirea administrării.

Reacțiile la locul injectiei au fost raportate la 5,2% dintre pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii (placebo 0%) și toate evenimentele au fost de Gradul 1 și niciunul nu a dus la oprirea administrării.

Evenimente tromboembolice

ETE au inclus tromboza venoasă profundă, tromboza venoasă portală, accidentul vascular cerebral ischemic și embolia pulmonară.

ETE au fost raportate la 3,9% dintre pacienții cu SMD (placebo 3,9%). ETE raportate au inclus ischemia cerebrală și accidentul cerebrovascular la 1,2% dintre pacienți. Toate ETE au apărut la pacienții cu factori de risc semnificativi (fibrilație atrială, accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă și boală vasculară periferică) și nu au fost corelate cu concentrațiile Hb crescute, valorile trombocitare sau hipertensiunea arterială. Vezi pct. 4.4.

ETE au apărut la 3,6% dintre pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 0,9%).

ETE (tromboflebită superficială) a apărut la 0,7% dintre pacienții din cadrul fazei în regim deschis a studiului pivot la pacienți cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii.

Toate ETE au fost raportate la pacienții cărora li se efectuase splenectomie și care prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar. Vezi pct. 4.4.

Mase hematopoietice extramedulare

Mase EMH au apărut la 10/315 (3,2%) dintre pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 0%). Cinci evenimente au fost de Gradul 1-2, 4 evenimente au fost de Gradul 3 și 1 eveniment a fost de Gradul 4. Trei pacienți au oprit tratamentul din cauza maselor EMH. Vezi pct. 4.4.

Mase EMH au apărut la 6/96 (6,3%) dintre pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 2%). Majoritatea (5/6) au fost de Gradul 2 și 1 a fost de Gradul 1. Un pacient a oprit tratamentul din cauza maselor EMH. În timpul fazei în regim deschis a studiului, masele EMH au fost observate la încă 2 pacienți, rezultând un total de 8/134 (6%) pacienți. Majoritatea (7/8) au fost de Gradul 1-2 și au putut fi gestionate conform practicii clinice standard. La 6/8 pacienți, luspatercept a fost continuat după debutul evenimentului. Vezi pct. 4.4.

Mase EMH pot apărea, de asemenea, după un tratament îndelungat cu luspatercept (de exemplu, după 96 de săptămâni).

Compresie medulară

Compresia medulară sau simptomele cauzate de masele EMH a apărut la 6/315 (1,9%) dintre pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 0%). Patru pacienți au oprit tratamentul din cauza simptomelor de compresie medulară de Gradul ≥ 3 .

Compresia medulară cauzată de masele EMH a apărut la 1/96 (1%) dintre pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii cu antecedente de mase EMH cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 0%). Acest pacient a oprit tratamentul din cauza compresiei medulare de Gradul 4. Vezi pct. 4.4.

Fractură traumatică

Fractura traumatică a apărut la 1 (0,4%) dintre pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 0%).

Fractura traumatică a apărut la 8 (8,3%) dintre pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii cărora li s-a administrat luspatercept (placebo 2%), evenimentele de Gradul ≥ 3 fiind

raportate la 4 pacienți (4,2%) tratați cu luspatercept și la 1 pacient (2%) căruia i s-a administrat placebo.

Imunogenitate

În studiile clinice privind SMD, o analiză efectuată la 395 de pacienți cu SMD care au fost tratați cu luspatercept și care au fost evaluabili din punct de vedere al anticorpilor anti-luspatercept au indicat că 36 (9,1%) de pacienți cu SMD au avut rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-luspatercept emergenți terapeutic, incluzând 18 (4,6%) pacienți cu SMD care prezentau anticorpi neutralizanti împotriva luspatercept.

În studiile clinice privind β -talasemia dependentă de transfuzii și non-dependentă de transfuzii, o analiză efectuată la 380 de pacienți cu β -talasemie care au fost tratați cu luspatercept și care erau evaluabili din punct de vedere al prezenței anticorpilor anti-luspatercept a indicat că 7 (1,84%) pacienți au avut rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-luspatercept emergenți terapeutic, incluzând 5 (1,3%) pacienți care prezentau anticorpi neutralizanti împotriva luspatercept.

Concentrația serică de luspatercept a avut tendința de a scădea în prezența anticorpilor anti-luspatercept. Nu au fost raportate reacții de hipersensibilitate sistemice severe pentru pacienții cu anticorpi anti-luspatercept. Nu a existat nicio asociere între reacțiile de tip hipersensibilitate sau reacțiile la locul injectiei și prezența anticorpilor anti-luspatercept. Pacienții cu anticorpi anti-luspatercept emergenți terapeutic au avut o mai mare predilecție de a raporta un eveniment advers grav emergent terapeutic (69,4% [25/36] pentru pacienții cu rezultat pozitiv pentru anticorpii anti-luspatercept față de 45,7% [164/359] pentru pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpii anti-luspatercept) sau un eveniment advers de Gradul 3 sau 4 emergent terapeutic (77,8% [28/36] pentru pacienții cu rezultat pozitiv pentru anticorpii anti-luspatercept față de 56,8% [204/359] pentru pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpii anti-luspatercept), comparativ cu pacienții fără anticorpi anti-luspatercept din grupul cu SMD dependent de transfuzii.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți cu SMD fără sideroblaști inelari (SI-)

Pacienții cu SI- au o mai mare predilecție de a prezenta evenimente adverse grave, evenimente adverse emergente terapeutic de Gradul 5, evenimente adverse care duc la oprirea tratamentului sau reducerea dozei, comparativ cu pacienții cu sideroblaști inelari (SI+). În studiul ACE-536-MDS-002, pacienții cu SI- au prezentat o incidență mai mare a unor reacții adverse comparativ cu pacienții cu SI+ din ambele brațe de tratament. La compararea subgrupurilor bazate pe SI din brațul cu luspatercept, astenia, greața, vărsăturile, dispneea, tusea, evenimentele tromboembolice, valorile serice crescute ale alanin-aminotransferazei, valorile serice crescute ale aspartat-aminotransferazei și trombocitopenia au apărut mai frecvent în subgrupul SI-.

Pacienți cu SMD cu status mutațional SF3B1 fără mutații

Pacienții cu status mutațional SF3B1 fără mutații au o mai mare predilecție de a prezenta evenimente adverse emergente terapeutic de Gradul 3 sau 4, evenimente adverse grave, evenimente adverse emergente terapeutic de Gradul 5, evenimente adverse care duc la oprirea tratamentului, reducerea dozei, precum și întreruperea dozei, comparativ cu pacienții cu status mutațional SF3B1 cu mutații. Reacțiile adverse cunoscute la luspatercept, cu o frecvență $\geq 3\%$ mai mare în brațul cu luspatercept la subgrupul cu SF3B1 fără mutații, au inclus vărsături, dispnee și hipertensiune arterială.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu luspatercept poate provoca creșterea valorilor Hb peste nivelul dorit. În cazul unei supradoze, tratamentul cu luspatercept trebuie întârziat până când Hb este ≤ 11 g/dl.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antianemice, alte preparate antianemice, codul ATC: B03XA06.

Mecanism de acțiune

Luspatercept, un medicament de maturizare eritroidiană, este o proteină de fuziune recombinantă care se leagă de anumiți liganzi din superfamilia factorilor β de creștere transformatori (TGF- β). Prin legarea la liganzi endogeni specifici (de exemplu, GDF-11, activină B), luspatercept inhibă semnalizarea Smad2/3, ceea ce duce la maturizarea eritroidiană prin expansiunea și diferențierea precursorilor eritroidieni de stadiu tardiv (normoblaști) în măduva osoasă, restabilind astfel eritropoeza eficientă. Semnalizarea Smad2/3 este anormal de crescută în modelele de boală caracterizate prin eritropoeză inefficientă, adică SMD și β -talasemie, și în măduva osoasă a pacienților cu SMD.

Mutații somatice la pacienții cu SMD

Luspatercept a demonstrat beneficii clinice și avantaj față de epoetina alfa în mai multe mutații genomice care sunt frecvent observate în SMD cu risc scăzut, cu excepția mutațiilor genei CBL.

Eficacitate și siguranță clinică

- *Sindroame mielodisplazice*

Eficacitatea și siguranța luspatercept au fost evaluate într-un studiu multicentric de fază 3, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ, COMMANDS (ACE-536-MDS-002), care a comparat luspatercept cu epoetina alfa la pacienții cu anemie din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistem internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R) sau cu neoplasm mielodisplazic/mieloproliferativ cu sideroblaști inelari și trombocitoză (SMD/NMP SI-T) la pacienții care nu fuseseră expuși la agenți de stimulare a eritropoezei (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) (cu concentrații endogene de sEPO < 500 U/l) și care necesitau transfuzii de RBC. Pentru eligibilitate, pacienții trebuiau să fi necesitat 2 până la 6 unități de RBC/8 săptămâni, confirmate timp de cel puțin 8 săptămâni imediat înainte de randomizare. Pacienții cu SMD cu deleție 5q (del5q) au fost excluși din studiu.

Pacienții au fost tratați timp de cel puțin 24 de săptămâni, cu excepția cazului în care pacientul a prezentat toxicități inacceptabile, și-a retras consimțământul sau a îndeplinit orice alte criterii de oprire a tratamentului. Tratamentul a fost continuat după săptămâna 24 în caz de beneficiu clinic (definit ca o reducere a transfuziei cu ≥ 2 unități pRBC/8 săptămâni comparativ cu momentul inițial) și absență a progresiei bolii. Pe baza rezultatului acestor evaluări, pacienților fie li s-a oprit tratamentul și au intrat în perioada de urmărire post-tratament, fie le-a fost continuat tratamentul în regim deschis (cu luspatercept sau epoetina alfa) atâta timp cât criteriile de mai sus au continuat să fie îndeplinite sau până când pacientul a prezentat toxicități inacceptabile, și-a retras consimțământul sau a îndeplinit orice alte criterii de oprire a tratamentului.

În total, 363 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra luspatercept subcutanat (N = 182) sau epoetina alfa (N = 181) la o doză de 1 mg/kg o dată la 3 săptămâni sau, respectiv,

de 450 U/kg o dată pe săptămână. Randomizarea a fost stratificată în funcție de încărcătura transfuziei cu RBC, statusul SI și concentrația serică a eritropoietinei endogene (sEPO) la momentul inițial. Pentru luspatercept au fost permise două niveluri de creștere a dozei (la 1,33 mg/kg și la 1,75 mg/kg). Dozele au fost suspendate și ulterior reduse în caz de reacții adverse, reduse dacă hemoglobina a crescut cu ≥ 2 g/dl față de ciclul anterior și suspendate dacă hemoglobina pre-doză era ≥ 12 g/dl. Toți pacienții au primit cea mai bună îngrijire de susținere (*best supportive care*, BSC), care a inclus transfuzii de RBC, utilizarea de antibiotice, terapie antivirală și antifungică și asistență nutrițională, după cum era necesar. Pentru acest studiu, BSC a exclus utilizarea ESA în afara tratamentului de studiu. Caracteristicile inițiale importante ale bolii la pacienții cu SMD din studiul ACE-536-MDS-002 sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8: Date demografice și caracteristicile inițiale ale bolii la pacienții cu SMD în studiul ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N = 182)	Epoetină alfa (N = 181)
Date demografice		
Vârsta^a (ani)		
Mediana (min, max)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Categorii de vârstă, n (%)		
≤ 64 ani	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 ani	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Sex, n (%)		
Bărbat	109 (59,9)	92 (50,8)
Femeie	73 (40,1)	89 (49,2)
Rasa, n (%)		
Asiatică	19 (10,4)	25 (13,8)
Afro-americană	2 (1,1)	0
Albă	146 (80,2)	143 (79)
Nu sunt colectate sau raportate	15 (8,2)	13 (7,2)
Caracteristicile bolii		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Mediana (min, max)	7,80 (4,7, 9,2)	7,80 (4,5, 10,2)
Durata de la diagnosticul inițial de SMD (luni)^c		
Mediana	7,97	5,13
Categorii EPO (U/l) serică, n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Mediana EPO serică	77,245	85,370
Feritină serică (μg/l)		
Mediana (min, max)	623,00 (12,4, 3170,0)	650,00 (39,4, 6960,5)
Încărcătura transfuziilor la momentul inițial/la 8 săptămâni^e (unități pRBC), n (%)		
< 4 unități	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 unități	64 (35,2)	70 (38,7)
Clasificarea SMD conform OMS 2016 la momentul inițial, n (%)		
SMD-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
SMD-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
SMD-SI-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
SMD-SI-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
SMD/NMP-SI-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Lipsă	0	1 (0,6)

	Luspatercept (N = 182)	Epoetină alfa (N = 181)
Categoria conform clasificării IPSS-R a riscului, n (%)		
Foarte scăzut	16 (8,8)	17 (9,4)
Scăzut	130 (71,4)	133 (73,5)
Intermediar	34 (18,7)	29 (16,0)
Altele/lipsă	2 (1,1)	2 (1,1)
Statusul sideroblaștilor inelari (conform criteriilor OMS), n (%)		
SI+	133 (73,1)	130 (71,8)
SI-	49 (26,9)	50 (27,6)
Lipsă	0	1 (0,6)
Statusul mutațional SF3B1, n (%)		
Cu mutații	114 (62,6)	101 (55,8)
Fără mutații	65 (35,7)	72 (39,8)
Lipsă	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobină; IPSS-R = Sistem internațional de atribuire a scorului de prognostic-Revizuit; SMD-SLD = SMD cu displazie de linie unică; SMD-MLD = SMD cu displazie multilinie; SMD-SI-SLD = SMD cu sideroblaști inelari cu displazie de linie unică; SMD-SI-MLD = SMD cu sideroblaști inelari cu displazie multilinie; SMD/NMP-SI-T = neoplasme mielodisplazice/mieloproliferative cu sideroblaști inelari și trombocitoză; SI+ = cu sideroblaști inelari; SI- = fără sideroblaști inelari; SF3B1 = mutație SMD de tip splicing a factorului 3B subunitatea 1A

^a Vârsta a fost calculată pe baza datei semnării consimțământului informat.

^b După aplicarea regulii de 14/3 zile (pot fi utilizate doar valorile Hb măsurate la cel puțin 14 zile după o transfuzie, cu excepția cazului în care există o altă transfuzie în interval de 3 zile de la evaluarea Hb. Dacă are loc o transfuzie în interval de 3 zile de la evaluarea Hb, va fi utilizată valoarea Hb respectivă, în ciuda faptului că perioada de la transfuzia precedentă este < 14 zile), concentrația inițială a Hb (eficacitatea) este definită ca fiind cea mai scăzută valoare a Hb de la laboratorul central ori local sau valoarea Hb pre-transfuzie din evidențele transfuziei care a avut loc în intervalul de 35 de zile înainte de prima doză de medicament de studiu, dacă este disponibilă.

^c Numărul de luni de la data diagnosticului inițial până la data consimțământului informat.

^d Valoarea inițială a EPO a fost definită drept cea mai mare valoare EPO în intervalul de 35 de zile dinainte de prima doză de medicament de studiu.

^e Colectată timp de 8 săptămâni înainte de randomizare.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate mai jos.

Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu SMD în studiul ACE-536-MDS-002

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N = 182)	Epoetină alfa (N = 181)
<i>Criteriul final de evaluare principal</i>		
• RBC-TI timp de 12 săptămâni cu creștere Hb medie concomitentă asociată $\geq 1,5$ g/dl (Săptămânile 1-24)		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (ÎÎ 95%)	110 (60,4) (52,9, 67,6)	63 (34,8) (27,9, 42,2)
Diferența de risc frecventă (ÎÎ 95%) ^a	25,4 (15,8, 35,0)	
valoarea p	< 0,0001	
Raportul probabilităților (ÎÎ 95%) ^a	3,1 (2,0, 4,8)	

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N = 182)	Epoetină alfa (N = 181)
<i>Criterii finale de evaluare secundare</i>		
● HI-E conform IWG ≥ 8 săptămâni (Săptămânile 1-24)^b		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (Î 95%)	135 (74,2) (67,2, 80,4)	96 (53,0) (45,5, 60,5)
Diferența de risc frecventă (Î 95%) ^a	21,5 (12,2, 30,7)	
valoarea p	< 0,0001	
Raportul probabilităților (Î 95%) ^a	2,8 (1,8, 4,5)	
● RBC-TI timp de 24 săptămâni (Săptămânile 1-24)		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (Î 95%)	87 (47,8) (40,4, 55,3)	56 (30,9) (24,3, 38,2)
Diferența de risc frecventă (Î 95%) ^a	16,3 (7,1, 25,4)	
valoarea p	0,0003	
Raportul probabilităților (Î 95%) ^a	2,3 (1,4, 3,7)	
● RBC-TI timp de ≥ 24 săptămâni (Săptămânile 1-48)	163	167
Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (Î 95%)	99 (60,7) (52,8, 68,3)	66 (39,5) (32,1, 47,4)
Diferența de risc frecventă (Î 95%) ^a	20,7 (10,8, 30,6)	
valoarea p	p < 0,0001 ^c	
Raportul probabilităților (Î 95%) ^a	2,6 (1,6, 4,3)	

Hb = hemoglobină; RBC = transfuzie de eritrocite

^a Pe baza testului stratificat CMH pentru încărcătura transfuziilor de RBC la momentul inițial (< 4, ≥ 4 unități pRBC), statusul SI (SI+, SI-) și nivelul sEPO (≤ 200 , > 200 U/l). Este prezentată valoarea p unilaterală.

^b HI-E = ameliorare hematologică – eritroide. Proporția de pacienți care îndeplinesc criteriile HI-E conform criteriilor Grupului de lucru internațional (IWG) din 2006, susținute pe o perioadă de 56 de zile consecutive în perioada de tratament indicată. Pentru pacienții cu o încărcătură inițială a transfuziilor de RBC ≥ 4 unități/8 săptămâni, HI-E a fost definită ca o reducere a transfuziilor de RBC de cel puțin 4 unități/8 săptămâni. Pentru pacienții cu o încărcătură inițială a transfuziilor de RBC < 4 unități/8 săptămâni, HI-E a fost definită ca o creștere medie a Hb $\geq 1,5$ g/dl timp de 8 săptămâni în absența transfuziilor de RBC.

^c Valoarea p nominală

Efectul tratamentului cu luspatercept asupra RBC-TI ≥ 12 săptămâni și creșterii concentrației Hb $\geq 1,5$ g/dl a fost mai mare decât al epoetinei alfa în toate subgrupurile bazate pe datele demografice inițiale relevante din punct de vedere clinic și în majoritatea subgrupurilor bazate pe caracteristicile bolii, cu excepția pacienților fără sideroblaști inelari, unde efectul tratamentului cu luspatercept a fost comparabil cu cel al epoetinei alfa.

• *Sindroame mielodisplazice la pacienții refractari sau intoleranți la ESA*

Eficacitatea și siguranța luspatercept au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, MEDALIST (ACE-536-MDS-001) la pacienți adulți cu anemie care necesitau transfuzii de RBC (≥ 2 unități/8 săptămâni) din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform IPSS-R, cu sideroblaști inelari ($\geq 15\%$). Pacienții cu SMD del5q sau fără sideroblaști inelari (SI-) nu au fost incluși în studiu. Era necesar ca pacienților să li se fi administrat anterior tratament cu un ESA, la care să fi avut un răspuns inadecvat, să fie ineligibili pentru ESA (s-a stabilit că este puțin probabil să răspundă

la tratamentul cu ESA cu eritropoietină serică (EPO) > 200 U/l) sau ca aceștia să fi avut intoleranță la tratamentul cu ESA.

Pacienții din ambele brațe au fost tratați timp de 24 de săptămâni, apoi au continuat tratamentul dacă au demonstrat beneficii clinice și absența progresiei bolii. Regimul orb al studiului a fost ridicat pentru analize atunci când tuturor pacienților li se administrase tratament timp de cel puțin 48 de săptămâni sau când aceștia au întrerupt tratamentul.

Au fost randomizați în total 229 de pacienți pentru a li se administra luspatercept 1 mg/kg (N = 153) sau placebo (N = 76) subcutanat o dată la 3 săptămâni. Un număr total de 128 (83,7%) și respectiv 68 (89,5%) de pacienți cărora li s-a administrat luspatercept și placebo au finalizat 24 de săptămâni de tratament. Un număr total de 78 (51%) și respectiv 12 (15,8%) pacienți cărora li s-a administrat luspatercept și placebo au finalizat 48 de săptămâni de tratament. A fost permisă ajustarea dozei până la 1,75 mg/kg. Doza a putut fi întârziată sau redusă, în funcție de nivelul Hb. Toți pacienții au fost eligibili pentru a primi cea mai bună îngrijire de susținere (best supportive care, BSC), care includea transfuzii de RBC, agenți de chelare a fierului, utilizarea de antibiotice, terapie antivirală și antifungică și asistență nutrițională, după cum era necesar. Caracteristicile inițiale importante ale bolii la pacienții cu SMD din studiul ACE-536-MDS-001 sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Date demografice și caracteristicile inițiale ale bolii la pacienții cu SMD cu < 5% blaști medulari în studiul ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Date demografice		
Vârsta^a (ani) Mediana (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Categorii de vârstă, n (%)		
≤ 64 ani	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 ani	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Sex, n (%)		
Bărbat	94 (61,4)	50 (65,8)
Femeie	59 (38,6)	26 (34,2)
Rasa, n (%)		
Afro-americană	1 (0,7)	0 (0,0)
Albă	107 (69,9)	51 (67,1)
Nu sunt colectate sau raportate	44 (28,8)	24 (31,6)
Altele	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Caracteristicile bolii		
Categorii EPO (U/l) serică^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
Între 200 și 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Lipsă	1 (0,7)	0
Feritină serică (μg/l)		
Mediana (min, max)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
Categoria conform clasificării IPSS-R a riscului, n (%)		
Foarte scăzut	18 (11,8)	6 (7,9)
Scăzut	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediar	25 (16,3)	13 (17,1)
Altele	1 (0,7)	0
Încărcătura transfuziilor de RBC la momentul inițial/la 8 săptămâni^c, n (%)		
≥ 6 unități	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 și < 8 unități	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 și < 12 unități	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 unități	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 unități	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 și < 6 unități	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unități	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dl)		
Mediana (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Cu mutații	149 (92,2)	65 (85,5)
Fără mutații	12 (7,8)	10 (13,2)
Lipsă	0	1 (1,3)

EPO = eritropoietină; Hb = hemoglobină; IPSS-R = Sistem internațional de atribuire a scorului de prognostic-Revizuit

^a Vârsta a fost calculată pe baza datei semnării consimțământului informat.

^b Valoarea inițială a EPO a fost definită drept cea mai mare valoare EPO în decurs de 35 de zile de la prima doză de medicament de studiu.

^c Colectată timp de 16 săptămâni înainte de randomizare.

^d Valoarea inițială a Hb a fost definită ca ultima valoare măsurată la sau înainte de data administrării primei doze de medicament pentru investigație clinică (MIC). După aplicarea regulii de 14/3 zile, valoarea inițială a Hb a fost definită ca cea mai scăzută valoare a Hb din ultimele 35 de zile înainte de administrarea primei doze de MIC.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate mai jos.

Tabelul 11: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu SMD în studiul ACE-536-MDS-001

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Criteriul final de evaluare principal		
• RBC-TI ≥ 8 săptămâni (Săptămânile 1-24) Numărul de respondenți (rata de răspuns %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Diferența de risc frecventă privind rata de răspuns (ÎI 95%)	24,56 (14,48, 34,64)	
Raportul probabilităților (ÎI 95%) ^a	5,065 (2,278, 11,259)	
valoarea p ^a	< 0,0001	

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Criterii finale de evaluare secundare importante		
• RBC-TI ≥ 12 săptămâni (Săptămânile 1-24) Numărul de respondenți (rata de răspuns %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Diferența de risc frecventă privind rata de răspuns (Î 95%)	20,00 (10,92, 29,08)	
Raportul probabilităților (Î 95%) ^a	5,071 (2,002, 12,844)	
valoarea p ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 săptămâni (Săptămâni 1-48) Numărul de respondenți (rata de răspuns %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Diferența de risc frecventă privind rata de răspuns (Î 95%)	21,37 (11,23, 31,51)	
Raportul probabilităților (Î 95%) ^a	4,045 (1,827, 8,956)	
valoarea p ^a	0,0003	
Frecvența evenimentului transfuzional^c		
• Săptămânile 1-24 Interval rată de transfuzie (Î 95%)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Risc relativ comparativ cu placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• Săptămânile 25-48 Interval rată de transfuzie (Î 95%)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Risc relativ comparativ cu placebo	0,72 (0,60, 0,86)	
Unități de transfuzie RBC^c		
• Săptămânile 1-24) Încărcătura transfuziilor la momentul inițial < 6 unități/8 săptămâni LS mediu (ES) Î 95% pentru LS mediu	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Diferența LS mediu (ES) (luspatercept comparativ cu placebo) Î 95% pentru diferența LS mediu	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
• Săptămânile 1-24) Încărcătura transfuziilor la momentul inițial ≥ 6 unități/8 săptămâni LS mediu (ES) Î 95% pentru LS mediu	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
Diferența LS mediu (ES) (luspatercept comparativ cu placebo) Î 95% pentru diferența LS mediu	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
• Săptămânile 25-48 Încărcătura transfuziilor la momentul inițial < 6 unități/8 săptămâni LS mediu (ES) ÎI 95% pentru LS mediu	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
Diferența LS mediu (ES) (luspatercept comparativ cu placebo) ÎI 95% pentru diferența LS mediu	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Încărcătura transfuziilor la momentul inițial ≥ 6 unități/8 săptămâni LS mediu (ES) ÎI 95% pentru LS mediu	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
Diferența LS mediu (ES) (luspatercept comparativ cu placebo) ÎI 95% pentru diferența LS mediu	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: Independență de transfuzii de eritrocite; ÎI: interval de încredere; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a Test stratificat CMH pentru încărcătura medie a transfuziilor la momentul inițial (≥ 6 unități comparativ cu < 6 unități la 8 săptămâni) și scor IPSS-R inițial (foarte scăzut sau scăzut comparativ cu intermediar).

^b După vizita de evaluare a bolii din Săptămâna 25, pacienții care nu mai aveau beneficii de pe urma tratamentului l-au întrerupt; puțini pacienți cărora li s-a administrat placebo au contribuit la datele pentru evaluarea la momentul ulterior comparativ cu cei cărora li s-a administrat luspatercept (N = 12 și, respectiv, N = 78).

^c Analiza post-hoc în funcție de încărcătura transfuziilor la momentul inițial.

Un efect de tratament al luspatercept față de placebo a fost observat în toate subgrupele analizate utilizând independența de transfuzii ≥ 12 săptămâni (în perioada Săptămâna 1 până la Săptămâna 24), inclusiv pacienți cu nivel de EPO endogen ridicat la momentul inițial (200-500 U/l) (23,3% comparativ cu 0%, analiză explorativă).

Sunt disponibile numai date limitate pentru grupul cu încărcătura transfuziei de ≥ 8 unități/8 săptămâni. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu o încărcătura a transfuziei de > 12 unități/8 săptămâni nu au fost stabilite.

Rezultate exploratorii

Tabelul 12: Rezultate exploratorii privind eficacitatea la pacienții cu SMD în studiul ACE-536-MDS-001

Criteriu final de evaluare	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
• Săptămânile 1-24 Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (ÎI 95%)	81 (52,9) (44,72, 61,05)	9 (11,8) (5,56, 21,29)
Reducerea transfuziilor de RBC de 4 unități/8 săptămâni, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Creștere medie a Hb ≥ 1,5 g/dl timp de 8 săptămâni, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Săptămânile 1-48 Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (ÎI 95%)	90 (58,8) (50,59, 66,71)	13 (17,1) (9,43, 27,47)
Reducerea transfuziilor de RBC de 4 unități/8 săptămâni, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Creștere medie a Hb ≥ 1,5 g/dl timp de 8 săptămâni, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)

Criteriu final de evaluare	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Modificarea medie de la momentul inițial a valorii medii a feritinei serice cu calcularea în funcție de momentul inițial (populație ITT)		
Modificare medie față de momentul inițial a valorii medii a feritinei serice în Săptămânile 9 până la 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b LS mediu (ES)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
ÎI 95% pentru LS mediu	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Comparație tratament (luspatercept comparativ cu placebo) ^c		
Diferența LS mediu (ES)	-180,1 (65,81)	
ÎI 95% pentru diferența LS mediu	-309,8, -50,4	

^a Hb = hemoglobină

^a mHI-E = ameliorare hematologică modificată – eritroide. Proporția de pacienți care îndeplinesc criteriile HI-E conform criteriilor Grupului de lucru internațional (IWG) din 2006, susținute pe o perioadă de 56 de zile consecutive în perioada de tratament indicată. Pentru pacienții cu o încărcătură inițială a transfuziilor de RBC ≥ 4 unități/8 săptămâni, mHI-E a fost definită ca o reducere a transfuziilor de RBC de cel puțin 4 unități/8 săptămâni. Pentru pacienții cu o încărcătură inițială a transfuziilor de RBC < 4 unități/8 săptămâni, mHI-E a fost definită ca o creștere medie a Hb $\geq 1,5$ g/dl timp de 8 săptămâni în absența transfuziilor de RBC.

^b Dacă un pacient nu are o valoare a feritinei serice în intervalul post-inițial determinat, feritina serică este scăzută din valoarea inițială.

^c Analiza covarianței a fost utilizată pentru a compara diferența de tratament dintre grupuri (inclusiv valoarea p nominală), cu modificările feritinei serice ca variabilă dependentă, grupul de tratament (2 niveluri) ca factor și valoarea feritinei serice la momentul inițial ca covariantă, stratificată la în funcție de nevoia de transfuzie de RBC inițială (≥ 6 unități comparativ cu < 6 unități de RBC la 8 săptămâni) și scorul IPSS-R inițial (foarte scăzut sau scăzut comparativ cu intermediar).

Durata mediană a celei mai lungi perioade de independență de transfuzii de RBC (RBC-TI) în rândul respondenților din grupul de tratament cu luspatercept a fost de 30,6 săptămâni.

În total, 62,1% (36/58) dintre respondenții la luspatercept la care s-a obținut RBC-TI ≥ 8 săptămâni de la Săptămânile 1-24 au avut 2 sau mai multe episoade de RBC-TI la momentul analizei.

- *β -talasemie dependentă de transfuzii*

Eficacitatea și siguranța luspatercept au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) la pacienți adulți cu anemie asociată β -talasemiei dependente de transfuzii, care necesită transfuzii de RBC (6-20 unități de RBC/24 de săptămâni) fără nicio perioadă fără transfuzii > 35 de zile în perioada respectivă.

Pacienții din ambele brațe de tratament, cu luspatercept și placebo au fost tratați timp de cel puțin 48 și maximum 96 de săptămâni. După renunțarea la regimul orb, pacienții cu administrare de placebo au putut efectua transferul încrucișat la luspatercept.

Au fost randomizați în total 336 de pacienți adulți pentru a li se administra subcutanat luspatercept 1 mg/kg (N = 224) sau placebo (N = 112) o dată la 3 săptămâni. Era permisă titrarea dozei până la 1,25 mg/kg. Doza a putut fi întârziată sau redusă, în funcție de nivelul Hb. Toți pacienții au fost eligibili pentru a li se administra BSC, care includea transfuzii de RBC, agenți de chelare a fierului, utilizarea de antibiotice, terapie antivirală și antifungică și asistență nutrițională, după caz. Studiul a exclus pacienții cu Hb S/ β -talasemie sau alfa (α)-talasemie sau care prezentau insuficiențe majore ale organelor (boală hepatică, boală cardiacă, boală pulmonară, insuficiență renală). De asemenea, au fost excluși pacienții cu TVP sau accident vascular cerebral recent sau utilizare recentă a terapiei cu ESA, imunosupresoare sau hidroxiuree. Caracteristicile inițiale importante ale bolii la pacienții cu β -talasemie din studiul ACE-536-B-THAL-001 sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Date demografice și caracteristicile inițiale ale bolii la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii din studiul ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Date demografice		
Vârsta (ani) Mediana (min, max)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Categorii de vârstă, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 și ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sex, n (%)		
Bărbat	92 (41,1)	49 (43,8)
Femeie	132 (58,9)	63 (56,3)
Rasa, n (%)		
Asiatică	81 (36,2)	36 (32,1)
Afro-americană	1 (0,4)	0
Albă	122 (54,5)	60 (53,6)
Nu sunt colectate sau raportate	5 (2,2)	5 (4,5)
Altele	15 (6,7)	11 (9,8)
Caracteristicile bolii		
Prag pretransfuzional al Hb^a, perioadă introductivă de 12 săptămâni (g/dl) Mediana (min, max)	9,30 (4,6, 11,4)	9,14 (6,2, 11,5)
Încărcătura transfuziilor la momentul inițial 12 săptămâni Mediana (min, max) (unități/12 săptămâni) (Săptămâna -12 până la Ziua 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Gruparea mutației genei de β-talasemie, n (%)		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- β^0/β^0	155 (69,2)	77 (68,8)
Lipsă ^b	1 (0,4)	0

^a Pragul pretransfuzional al hemoglobinei pe 12 săptămâni a fost definit ca media tuturor nivelurilor pretransfuzie documentate ale Hb pentru un pacient în perioada de 12 săptămâni anterioară Zilei 1 din Ciclu 1.

^b Categoria „lipsă” include pacienți din populație pentru care nu era disponibil niciun rezultat pentru parametrul menționat.

S-a renunțat la regimul orb pentru analize al studiului atunci când toți pacienții au efectuat cel puțin 48 de săptămâni de tratament sau au oprit tratamentul.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate mai jos.

Tabelul 14: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii în studiul ACE-536-B-THAL-001

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Criteriu final de evaluare principal		
Reducere $\geq 33\%$ față de momentul inițial a încărcăturii transfuziilor de RBC cu o reducere de cel puțin 2 unități timp de 12 săptămâni consecutive în comparație cu intervalul de 12 săptămâni anterior tratamentului		
Săptămânile 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
valoarea p ^b	< 0,0001	
Criterii finale de evaluare secundare		
Săptămânile 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
valoarea p ^b	< 0,0001	
Reducere $\geq 50\%$ față de momentul inițial a încărcăturii transfuziilor de RBC cu o reducere de cel puțin 2 unități timp de 12 săptămâni consecutive în comparație cu intervalul de 12 săptămâni anterior tratamentului		
Săptămânile 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
valoarea p ^b	0,0402	
Săptămânile 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
valoarea p ^b	0,0017	

ÎI: interval de încredere.

^a Diferența de proporții (luspatercept + BSC – placebo + BSC) și ÎI 95% estimate pe baza testului exact necondiționat.

^b Valoare P din testul stratificat Cochran Mantel-Haenszel pe zone geografice.

Rezultate exploratorii

Tabelul 15: Rezultate exploratorii privind eficacitatea la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii în studiul ACE-536-B-THAL-001

Criteriu final de evaluare	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Reducere $\geq 33\%$ față de momentul inițial a încărcăturii transfuziilor de RBC cu o reducere de cel puțin 2 unități timp de 12 săptămâni consecutive în comparație cu intervalul de 12 săptămâni anterior tratamentului		
Oricare perioade consecutive de 12 săptămâni*	173 (77,2)	39 (34,8)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Oricare perioade consecutive de 24 săptămâni*	116 (51,8)	3 (2,7)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
Reducere $\geq 50\%$ față de momentul inițial a încărcăturii transfuziilor de RBC cu o reducere de cel puțin 2 unități timp de 12 săptămâni consecutive în comparație cu intervalul de 12 săptămâni anterior tratamentului		
Orice perioade consecutive de 12 săptămâni*	112 (50,0)	9 (8,0)
Diferența proporțiilor (ÎI 95%) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	

Criteriu final de evaluare	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Orice perioade consecutive de 24 de săptămâni*	53 (23,7)	1 (0,9)
Diferența proporțiilor (Î 95%) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Modificarea medie de la momentul inițial a celor mai mici pătrate pentru încărcătura transfuziilor (unități de RBC/48 de săptămâni)		
Săptămânile 1 până la 48		
Media celor mai mici pătrate	-4,69	+1,17
Diferența dintre mediile celor mai mici pătrate (luspatercept-placebo) (Î 95%) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Săptămânile 49 până la 96		
Media celor mai mici pătrate	-5,43	+1,80
Diferența dintre mediile celor mai mici pătrate (luspatercept-placebo) (Î 95%) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = analiza covarianței; Î: interval de încredere.

^a Diferența proporțiilor (luspatercept + BSC – placebo + BSC) și Î 95% estimate pe baza testului exact necondiționat.

^b Estimările sunt bazate pe modelul ANCOVA, cu regiunile geografice și încărcătura transfuziilor la momentul inițial utilizate drept covariabile.

* Pacienții cu administrare de placebo sunt evaluați până la momentul anterior trecerii pe tratament cu luspatercept.

Pentru analizele în desfășurare la fiecare 12 / 24 de săptămâni consecutive, brațul de tratament cu luspatercept nu include pacienți cu administrare de placebo care au fost trecuți pe tratament cu luspatercept.

S-a observat o reducere a valorilor medii ale feritinei serice față de momentul inițial în grupul cu luspatercept în comparație cu o creștere în grupul cu administrare de placebo la Săptămâna 48 (-235,56 $\mu\text{g/l}$ comparativ cu +107,03 $\mu\text{g/l}$) care a dus la o diferență medie a celor mai mici pătrate pentru tratament de -342,59 $\mu\text{g/l}$ (Î 95%: -498,30, -186,87).

În total, la 85% (147/173) dintre respondenții la luspatercept la care s-a obținut o reducere de cel puțin 33% a încărcăturii transfuziei în timpul oricărui interval consecutiv de 12 săptămâni s-au obținut 2 sau mai multe episoade de răspuns la momentul analizei.

β -talasemie non-dependentă de transfuzii

Eficacitatea și siguranța luspatercept au fost evaluate într-un studiu multicentric de fază 2, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, denumit BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), la pacienți adulți cu anemie asociată cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii (concentrație Hb ≤ 10 g/dl).

În total, 145 de pacienți adulți cărora li s-au administrat transfuzii eritrocitare (0-5 unități de RBC în perioada de 24 de săptămâni dinainte de randomizare), cu o valoare a Hb la momentul inițial ≤ 10 g/dl (definită ca fiind media a cel puțin 2 măsurători ale Hb la un interval de ≥ 1 săptămână în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare), au fost randomizați pentru a li se administra luspatercept (N = 96) sau placebo (N = 49) subcutanat, la interval de 3 săptămâni. Pacienții au fost stratificați la randomizare pe baza valorii Hb la momentul inițial și a scorului la domeniul săptămânal al oboselii/slăbiciunii (O/S) din cadrul rezultatelor raportate de pacient (RRP; RRP-NDT) cu privire la β -talasemia non-dependentă de transfuzii (NDT). A fost permisă titrarea dozei la 1,25 mg/kg. Doza putea fi amânată sau redusă în funcție de valoarea Hb. În general, la 53% dintre pacienții cărora li s-a administrat luspatercept (N = 51) și la 92% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (N = 45) s-a crescut doza la 1,25 mg/kg în perioada de tratament de 48 de săptămâni. Dintre pacienții cărora li s-a administrat luspatercept, 96% au fost expuși timp de 6 luni sau mai mult și 86% au fost expuși timp de 12 luni sau mai mult. În total, 89 (92,7%) dintre pacienții cărora li s-a administrat luspatercept și 35 (71,4%) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au finalizat perioada de tratament de 48 de săptămâni.

Toți pacienții au fost eligibili pentru BSC, care a inclus transfuzii RBC, agenți de chelare a fierului, utilizarea terapiei cu antibiotice, antivirale și antifungice și suport nutrițional, după cum a fost necesar. Tratamentul concomitent pentru anemie cu transfuzii sanguine a fost permis, la discreția medicului, în caz de valori scăzute ale hemoglobinei, simptome asociate cu anemia (de exemplu, compromitere hemodinamică sau pulmonară care necesită tratament) sau comorbidități. Studiul a exclus pacienții cu Hb S/ β -talasemie sau alfa (α)-talasemie sau care prezentau insuficiențe majore ale organelor (boală hepatică, boală cardiacă, boală pulmonară, insuficiență renală), hepatită C sau B activă sau HIV. De asemenea, au fost excluși pacienții cu TVP sau accident vascular cerebral recente sau utilizare recentă a terapiei cu ESA, imunosupresoare sau hidroxiuree sau care urmau tratament cronic cu anticoagulante ori care aveau hipertensiune arterială necontrolată. Doar un număr limitat de pacienți cu comorbidități asociate cu anemia subiacentă, cum ar fi hipertensiunea pulmonară, bolile hepatice și renale și diabetul au fost incluși în studiu.

Caracteristicile inițiale cheie ale bolii în populația cu intenție de tratament (ITT) cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii din studiul ACE-536-B-THAL-002 sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16: Date demografice și caracteristicile inițiale ale bolii la pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii din studiul ACE-536-B-THAL-002

	Populația ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Date demografice		
Vârsta (ani) Mediana (min, max)	39,5 (18, 71)	41 (19, 66)
Sex, n (%) Masculin Feminin	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rasa, n (%) Asiatică Albă Altele	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Caracteristicile bolii		
Diagnostic de β-talasemie, n (%) B-talasemie Hb E/ β -talasemie B-talasemie în asociere cu α -talasemie	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Valoarea Hb la momentul inițial^a (g/dl) Mediana (min, max)	8,2 (5,3, 10,1)	8,1 (5,7, 10,1)
Categoria de pacienți cu valoarea medie a Hb la momentul inițial^a (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Scorul domeniului O/S al RRP-NDT^b la momentul inițial, n (%) Mediana (min, max)	4,3 (0, 9,5)	4,1 (0,4, 9,5)
Categoria de pacienți cu scorul domeniului O/S al RRP-NDT^b la momentul inițial, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Încărcătura transfuziilor la momentul inițial (unități/24 săptămâni) Mediana (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 4)

	Populația ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Splenectomie, n (%)		
Da	34 (35,4)	26 (53,1)
IRM CFF (mg/g dw)^c, n	95	47
Mediana (min, max)	3,9 (0,8, 39,9)	4,1 (0,7, 28,7)
IRM volum splină (cm³), n	60	22
Mediana (min, max)	879,9 (276,1, 2419,0)	1077,0 (276,5, 2243,0)
Utilizarea ICT la momentul inițial, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Feritina serică la momentul inițial (μg/l)^d	456,5 (30,0,	360,0 (40,0,
Mediana (min, max)	3528,0)	2265,0)

Hb = hemoglobină; HbE = hemoglobină E; ICT = terapie de chelare a fierului; CFF = concentrația de fier la ficat; max = maxim; min = minim; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; O/S RRP-NDT = scorul de oboseală și slăbiciune din cadrul rezultatelor raportate de pacient privind β-talasemia non-dependentă de transfuzii;

^a Media a cel puțin 2 valori Hb măsurate de către laboratorul central în timpul perioadei de selecție de 28 de zile.

^b Momentul inițial definit ca media scorului domeniului O/S RRP-NDT pentru care nu lipseau date cu 7 zile înainte de Doza 1 Ziua 1.

^c Valoarea CFF a fost fie valoarea colectată din Formularul electronic de raportare a cazului (FRCe), fie valoarea derivată din parametrul T2*, R2* sau R2, în funcție de tehnicile și software-ul utilizat pentru achiziția IRM CFF.

^d Valoarea medie a feritinei serice la momentul inițial a fost calculată în timpul celor 24 de săptămâni din sau dinainte de Doza 1 Ziua 1. Valoarea ICT la momentul inițial a fost calculată în timpul celor 24 de săptămâni din sau dinainte de Doza 1 Ziua 1.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate mai jos.

Tabelul 17: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii în studiul ACE-536-B-THAL-002

Criteriul final de evaluare	Populația ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Criteriul final de evaluare principal		
Creșterea ≥ 1 g/dl față de momentul inițial a valorii medii a Hb pe parcursul unui interval continuu de 12 săptămâni (în absența transfuziilor)		
• Săptămânile 13-24		
Rata de răspuns ^a , n	74	0,0
[(%) ÎI 95%] ^b	[(77,1) (67,4, 85,0)]	[(0,0) (0,0, 7,3)]
valoarea p ^c	< 0,0001	

ÎI = interval de încredere; Hb = hemoglobină

^a Definit ca numărul de pacienți cu creștere Hb ≥ 1 g/dl în absența transfuziilor eritrocitare comparativ cu momentul inițial (adică media a ≥ 2 măsurători ale Hb la interval de ≥ 1 săptămână între ele cu 4 săptămâni înainte de Doza 1 Ziua 1).

^b ÎI 95% pentru rata de răspuns (%) a fost estimat din testul exact Clopper-Pearson.

^c Raportul cotelor (luspatercept comparativ placebo) cu ÎI 95% și valoarea p au fost estimate din testul CMH stratificat în funcție de categoria inițială a Hb (< 8,5 comparativ cu ≥ 8,5 g/dl) și categoria inițială a scorului domeniului O/S RRP-NDT (≥ 3 comparativ cu < 3) definite la randomizare drept covariabile.

Notă: Pacienții cu valori Hb lipsă în Săptămânile 13-24 au fost clasificați ca nerespondenți în analiză.

În total, 77,1% dintre pacienții tratați cu luspatercept au obținut o creștere față de momentul inițial ≥ 1 g/dl a Hb medie pe un interval continuu de 12 săptămâni (în absența transfuziilor) (Săptămânile 13-24). Acest efect a fost menținut la 57,3% dintre pacienții care au atins săptămâna 144 de tratament.

Copii și adolescenți

- *Sindroame mielodisplazice*

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Reblozyl la toate subgrupele de copii și adolescenți în sindroamele mielodisplazice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

- *β -talasemie*

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu Reblozyl la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani în β -talasemie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La voluntari sănătoși și pacienți, luspatercept este absorbit lent după administrarea subcutanată, $C_{\max}$ în ser fiind observată adesea la aproximativ 7 zile după administrarea dozei la toate nivelurile de doză. Analiza de farmacocinetică (FC) populațională sugerează că absorbția luspatercept în circulație este liniară în intervalul dozelor studiate, iar absorbția nu este afectată semnificativ de locul injecției subcutanate (partea superioară a brațului, coapsă sau abdomen). Variabilitatea interindividuală a ASC a fost de aproximativ 37% atât la pacienții cu β -talasemie, cât și la cei cu SMD.

Distribuție

La dozele recomandate, media geometrică a volumului aparent de distribuție a fost de 9,56 l pentru pacienții cu SMD și 7,26 l pentru pacienții cu β -talasemie. Volumul mic de distribuție indică faptul că prezența luspatercept este limitată în principal în lichidele extracelulare, în concordanță cu masa sa moleculară mare.

Metabolizare

Se preconizează că luspatercept va fi catabolizat în aminoacizi prin procesul general de degradare a proteinelor.

Eliminare

Nu se preconizează ca luspatercept să fie excretat în urină din cauza masei sale moleculare mari care depășește pragul de excludere pentru filtrarea glomerulară. La dozele recomandate, media geometrică a clearance-ului aparent total a fost de 0,47 l/zi pentru pacienții cu SMD și 0,44 l/zi pentru pacienții cu β -talasemie. Media geometrică a timpului de înjumătățire în ser a fost de aproximativ 14,1 zile pentru pacienții cu SMD și 11 zile pentru pacienții β -talasemie.

Liniaritate/Non-liniaritate

Creșterea $C_{\max}$ și a ASC ale luspatercept în ser este aproximativ proporțională cu creșterile dozei de la 0,125 la 1,75 mg/kg. Clearance-ul luspatercept a fost independent de doză sau timp.

Atunci când se administrează o dată la trei săptămâni, concentrația serică de luspatercept ajunge la starea de echilibru după 3 doze, cu un raport de acumulare de aproximativ 1,5.

Răspunsul Hb

La pacienții cărora li s-au administrat < 4 unități de transfuzie de RBC în intervalul de 8 săptămâni anterior studiului, Hb a crescut în decurs de 7 zile de la inițierea tratamentului, iar creșterea a fost corelată cu timpul pentru atingerea $C_{\max}$ a luspatercept. Cea mai mare creștere medie a Hb a fost observată după prima doză, cu creșteri suplimentare mai mici observate după dozele ulterioare. Valorile Hb au revenit la valoarea inițială la aproximativ 6 până la 8 săptămâni de la ultima doză (0,6 până la 1,75 mg/kg). Expunerea în creștere a concentrației serice de luspatercept (ASC) a fost asociată cu o creștere mai mare a Hb la pacienții cu SMD refractar sau intolerant la ESA sau β -talasemie.

La pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii care au avut o încărcătură inițială a transfuziilor de 0 până la 5 unități în decurs de 24 de săptămâni, creșterea expunerii serice la luspatercept (valoarea medie a ASC în timp) a fost asociată cu o probabilitate mai mare de a obține o creștere a Hb (≥ 1 g/dl sau $\geq 1,5$ g/dl) și o durată mai lungă a acestei creșteri a valorii Hb. Concentrația serică de luspatercept care realizează 50% din efectul stimulator maxim asupra producerii de Hb a fost estimată la 7,6 $\mu\text{g/ml}$.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Analiza de FC populațională pentru luspatercept a inclus pacienți cu vârste cuprinse între 27 și 95 de ani și între 18 și 71 de ani, pentru pacienții cu SMD și, respectiv, cu β -talasemie, cu o vârstă mediană de 72,5 ani pentru pacienții cu SMD și de 33 de ani pentru pacienții cu β -talasemie. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă clinic în ceea ce privește ASC sau clearance-ul în cadrul grupelor de vârstă pentru pacienții cu SMD (≤ 64 , 65-74 și ≥ 75 ani) sau pentru pacienții cu β -talasemie (de la 18 până la 71 de ani).

Insuficiență hepatică

Analiza de FC populațională pentru luspatercept a inclus pacienți cu funcție hepatică normală (BIL, ALT și AST $\leq$ LSN; N = 62 pentru pacienții cu β -talasemie și N = 311 pentru pacienții cu SMD), insuficiență hepatică ușoară (BIL $> 1 - 1,5 \times$ LSN și ALT sau AST $>$ LSN; N = 89 pentru pacienții cu β -talasemie și N = 126 pentru pacienții cu SMD), insuficiență hepatică moderată (BIL $> 1,5 - 3 \times$ LSN, orice ALT sau AST; N = 157 pentru pacienții cu β -talasemie și N = 32 pentru pacienții cu SMD) sau insuficiență hepatică severă (BIL $> 3 \times$ LSN, orice ALT sau AST; N = 73 pentru pacienții cu β -talasemie și N = 1 pentru pacienții cu SMD) conform criteriilor pentru disfuncție hepatică ale Institutului Național pentru Cancer. Nu s-au observat efecte ale categoriilor funcției hepatice, ale valorilor crescute ale enzimelor hepatice (ALT sau AST, până la $3 \times$ LSN) și ale valorilor totale crescute ale BIL (4 - 246 $\mu\text{mol/l}$) asupra clearance-ului luspatercept. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă clinic privind valoarea medie a $C_{\max}$ și ASC la starea de echilibru în cadrul grupurilor aferente funcției hepatice. Datele de FC sunt insuficiente pentru pacienții cu valori ale enzimelor hepatice (ALT sau AST) $\geq 3 \times$ LSN. Nu sunt disponibile date FC pentru pacienții cu ciroză hepatică (clasele Child-Pugh A, B și C), deoarece nu a fost efectuat niciun studiu dedicat.

Insuficiență renală

Analiza de FC populațională pentru luspatercept a inclus pacienți cu funcție renală normală (RFG individuală ≥ 90 ml/min; N = 302 pentru pacienții cu β -talasemie și N = 169 pentru pacienții cu SMD), insuficiență renală ușoară (RFG individuală 60 până la 89 ml/min; N = 74 pentru pacienții cu β -talasemie și N = 204 pentru pacienții cu SMD) sau insuficiență renală moderată (RFG individuală 30 până la 59 ml/min; N = 4 pentru pacienții cu β -talasemie și N = 88 pentru pacienții cu SMD), așa cum este definită prin formula pentru modificarea dietei în boala renală (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD). Expunerea serică la luspatercept (ASC) la starea de echilibru a fost cu 24% până la 41% mai mare la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Datele de FC pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFG individuală < 30 ml/min) sau boală renală în stadiu final sunt insuficiente.

Alți factori intrinseci

Următoarele caracteristici populaționale nu au un efect semnificativ clinic asupra ASC sau clearance-ului luspatercept: sexul și rasa (asiatică comparativ cu albă).

Următoarele caracteristici ale bolii inițiale nu au avut un efect semnificativ clinic asupra clearance-ului luspatercept: valoarea serică a eritropoietinei (2,4-1 680 U/l pentru pacienții cu β -talasemie și 7,80-2 920 U/l pentru pacienții cu SMD), încărcătura transfuziilor de RBC (0-43,4 unități/24 săptămâni), sideroblastii inelari din SMD, genotipul de β -talasemie (β^0/β^0 comparativ cu non- β^0/β^0) și splenectomia.

Volumul de distribuție și clearance-ul luspatercept au crescut odată cu creșterea greutatei corporale (33-124 kg), susținând schema de administrare a dozelor pe bază de greutate corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după o doză unică și doze repetate

După administrarea repetată de luspatercept la șobolan, toxicitățile au inclus: glomerulonefrită membrano-proliferativă; congestie, necroză și/sau mineralizare a glandelor suprarenale; vacuolarea și necroza hepatocelulară; mineralizarea stomacului glandular și mase cardiace și pulmonare scăzute, fără constatări histologice asociate. S-a reținut o observație clinică a membrilor din spate/labelor picioarelor tumefiate în mai multe studii la șobolan și iepure (incluzând studii de toxicitate juvenilă și reproductivă). La un șobolan tânăr, aceasta s-a corelat histopatologic cu formarea de oase noi, fibroză și inflamație. S-a observat, de asemenea, glomerulonefrită membrano-proliferativă la maimuțe. Toxicitățile suplimentare la maimuțe au inclus: degenerarea vasculară și infiltratele inflamatorii la nivelul plexului coroid.

Pentru studiul de toxicitate de 6 luni, studiul cu durata cea mai lungă la maimuțe, nivelul fără efecte adverse observate (NOAEL) a fost de 0,3 mg/kg (de 0,3 ori expunerea clinică la 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni). La șobolan nu s-a identificat un NOAEL, iar nivelul efectelor adverse cele mai mici observate (LOAEL) în studiul de 3 luni la șobolan a fost de 1 mg/kg (de 0,9 ori expunerea clinică la 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni).

Carcinogeneză și mutageneză

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și mutagenitate cu luspatercept. S-au observat neoplazii hematologice la 3 dintre cei 44 de șobolani examinați în grupul cu doza cea mai crescută (10 mg/kg) în cadrul studiului cu dovezi definitive privind toxicitatea juvenilă. Apariția acestor tumori la animalele tinere este neobișnuită și nu poate fi exclusă relația cu luspatercept. La doza de 10 mg/kg la care s-a observat tumorile, expunerea reprezintă un multiplu de aproximativ 4 ori al expunerii estimate la o doză clinică de 1,75 mg/kg o dată la trei săptămâni.

Nu s-au observat alte leziuni proliferative sau preneoplazice, care să poată fi atribuite luspatercept, la nicio specie din alte studii de siguranță non-clinică efectuate cu luspatercept, incluzând studiul de 6 luni la maimuțe.

Fertilitate

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolan, administrarea luspatercept la femele în doze mai mari decât cea mai mare doză recomandată în prezent la om a redus numărul mediu de corpi luteali, implantări și embrioni viabili. Nu s-au observat astfel de efecte atunci când expunerea la animale a fost de 1,5 ori mai mare decât expunerea clinică. Efectele asupra fertilității la femelele de șobolan au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 14 săptămâni.

Administrarea de luspatercept la masculii de șobolan la doze mai mari decât cea mai mare doză recomandată în prezent la om nu a avut efecte adverse asupra organelor reproductive masculine sau asupra capacității acestora de a se împerechea și produce embrioni viabili. Cea mai mare doză testată la șobolanii masculi a determinat o expunere de aproximativ 7 ori mai mare decât expunerea clinică.

Dezvoltarea embrio-fetală (EFD)

S-au efectuat studii de toxicologie privind dezvoltarea embrio-fetală (studii de stabilire a intervalului și studii cu dovezi definitive) la femele gestante de șobolan și iepure. În studiile cu dovezi definitive au fost administrate doze de până la 30 mg/kg sau 40 mg/kg de două ori pe perioada organogenezei. Luspatercept a fost un agent cu toxicitate selectivă asupra dezvoltării (femela nu este afectată; fătul este afectat) la șobolan și un agent cu toxicitate asupra dezvoltării fătului (femela și fătul afectați) la iepure. S-au observat efecte embrio-fetale la ambele specii, care au inclus reduceri ale numărului de fetuși vii și ale greutateii corporale fetale, creșteri ale resorbțiilor, pierderii post-implantare și variațiilor scheletice, precum și, la feteșii iepurilor, malformații ale coastelor și vertebrelor. La ambele specii s-au observat efecte ale luspatercept în studii EFD la cea mai mică doză testată, 5 mg/kg, care corespunde unei expuneri estimate la șobolan și iepure de aproximativ 2,7 și respectiv 5,5 ori mai mare decât expunerea clinică estimată.

Dezvoltare prenatală și postnatală

Într-un studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală, cu niveluri de doză de 3, 10 sau 30 mg/kg administrate o dată la 2 săptămâni de la ziua gestațională (ZG) 6 până la ziua postnatală (ZPN) 20, constatările adverse la toate dozele au fost reprezentate de greutate corporale mai scăzute ale puilor F₁ la ambele sexe la naștere, pe durata alăptării și după întărcare (ZPN 28); greutate corporale mai scăzute în timpul perioadei timpurii de preîmperechere (Săptămânile 1 și 2) la femelele F₁ (efecte adverse numai la 30 mg/kg/doză) și greutate corporale mai scăzute la masculii F₁ în timpul perioadelor de preîmperechere, împerechere și postîmperechere; și constatări microscopice la nivelul rinichilor la puii F₁. În plus, descoperirile neadverse au inclus maturizarea sexuală întârziată la masculii la 10 și 30 g/kg/doză. Întârzierea creșterii și constatările adverse la nivelul rinichilor la generația F₁ au împiedicat stabilirea unui NOAEL pentru toxicitatea generală și toxicitatea privind dezvoltarea F₁. Cu toate acestea, nu a existat niciun efect asupra indicilor comportamentali, parametrilor fertilității sau ai reproducerii la niciun nivel al dozei, la niciunul dintre sexe, prin urmare, s-a considerat că NOAEL pentru evaluări comportamentale, fertilitate și funcția de reproducere la animalele F₁ este de 30 mg/kg/doză. Luspatercept este transferat prin placenta femelelor de șobolan și iepure gestante și este excretat în laptele șobolanilor alăptați.

Toxicitate juvenilă

Într-un studiu la șobolani tineri, luspatercept a fost administrat din ziua postnatală (ZPN) 7 până la ZPN 91 la 0, 1, 3 sau 10 mg/kg. Multe dintre descoperirile observate în studiile de toxicitate după doze repetate la șobolanii adulți s-au repetat și la șobolanii tineri. Aceste descoperiri au inclus glomerulonefrita la nivelul rinichilor, hemoragie/congestie, necroză și mineralizare a glandei suprarenale, mineralizarea mucoasei în stomac, greutate cardiacă mai scăzută și tumefierea membrelor din spate/labelor picioarelor. Descoperirile legate de luspatercept, unice pentru șobolanii tineri, au inclus atrofie tubară/hipoplazie a măduvei interne a rinichiului, întârzieri ale vârstei medii de maturizare sexuală la masculii, efecte asupra performanței de reproducere (indici inferiori privind împerecherea) și scăderi non-adverse ale densității minerale osoase la masculii și femelele de șobolan. Efectele asupra performanței funcției de reproducere au fost observate după o perioadă de recuperare mai mare de 3 luni, ceea ce sugerează un efect permanent. Deși nu a fost examinată reversibilitatea atrofiei/hipoplaziei tubare, aceste efecte sunt considerate, de asemenea, ireversibile. Au fost observate efecte adverse asupra rinichilor și sistemului reproducător la niveluri de expunere relevante clinic, dar și la cea mai mică doză

testată și, prin urmare, nu a fost posibilă stabilirea unui NOAEL. În plus, s-au observat neoplazii hematologice la 3 dintre cei 44 de șobolani examinați în grupul cu doza cea mai crescută (10 mg/kg). Aceste constatări sunt considerate toate riscuri potențiale la pacienții copii și adolescenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (E330)
Citrát de sodiu (E331)
Polisorbat 80 (E433)
Sucroză
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

5 ani.

După reconstituire

Atunci când se păstrează în recipientul original, stabilitatea chimică și fizică în uz a medicamentului reconstituit a fost demonstrată timp de până la 8 ore la temperatura camerei ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) sau până la 24 de ore la temperaturi de $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Nu congelați soluția reconstituită.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Flacon de 3 ml din sticlă de tip I cu un înveliș interior hidrofob, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil galben din polipropilenă.

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Flacon de 3 ml din sticlă de tip I cu un înveliș interior hidrofob, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil portocaliu din polipropilenă.

Mărimea ambalajului: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reblozyl trebuie reconstituit cu mișcări ușoare înainte de administrare. Trebuie evitată agitarea agresivă.

Reconstituirea produsului

Reblozyl este furnizat sub formă de pulbere liofilizată pentru reconstituire înainte de utilizare. La reconstituirea Reblozyl trebuie utilizată numai apă pentru preparate injectabile (API).

Trebuie reconstituit numărul adecvat de flacoane de Reblozyl pentru a obține doza dorită. Pentru reconstituire trebuie utilizată o seringă cu gradații adecvate pentru a asigura administrarea dozei corecte.

Pentru reconstituire trebuie respectate următoarele etape:

1. Îndepărtați capacul colorat de pe flacon și ștergeți gura flaconului cu un șervețel cu alcool sanitar.
2. Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Adăugați în flacon 0,68 ml de apă pentru preparate injectabile folosind o seringă cu gradație adecvată și direcționând cu ajutorul unui ac curgerea pe pulberea liofilizată. Lăsați să stea un minut. Fiecare flacon de 25 mg cu doză unică va furniza cel puțin 0,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Adăugați în flacon 1,6 ml de apă pentru preparate injectabile folosind o seringă cu gradație adecvată și direcționând cu ajutorul unui ac curgerea pe pulberea liofilizată. Lăsați să stea un minut. Fiecare flacon de 75 mg cu doză unică va furniza cel puțin 1,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

3. Aruncați acul și seringă utilizate pentru reconstituire. Nu le utilizați pentru injecția subcutanată.
4. Rotiți ușor flaconul cu o mișcare circulară timp de 30 de secunde. Opriți rotirea și lăsați flaconul să stea în poziție verticală timp de 30 de secunde.
5. Inspectați flaconul pentru a detecta eventuala prezență a pulberii nedizolvate în soluție. Dacă se observă pulbere nedizolvată, repetați pasul 4 până când pulberea este complet dizolvată.
6. Întoarceți flaconul cu capul în jos și rotiți-l ușor într-o poziție răsturnată timp de 30 de secunde. Aduceți flaconul înapoi în poziție verticală și lăsați-l să stea timp de 30 de secunde.
7. Repetați pasul 6 de încă șapte ori pentru a asigura reconstituirea completă a materialului pe părțile laterale ale flaconului.
8. Inspectați vizual soluția reconstituită, înainte de administrare. Atunci când este amestecată corespunzător, soluția reconstituită de Reblozyl este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă, care nu conține particule străine vizibile. A nu se utiliza în cazul în care se observă părți de produs nedizolvat sau particule străine.
9. Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, vezi pct. 6.3 pentru condițiile de păstrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 25 iunie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

O versiune actualizată a PMR se va depune la termenul stabilit de CHMP.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Reblozyl în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească de comun acord cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Reblozyl, toți profesioniștii din domeniul sănătății care intenționează să prescrie Reblozyl vor primi pachetul de informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care conține următoarele:

1. Informații referitoare la locul unde se găsește cel mai recent RCP;
2. Lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
3. Cardul pacientului (doar pentru femei aflate la vârsta fertilă).

Lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie utilizată înainte de începerea tratamentului, la fiecare administrare, iar ulterior la intervale regulate, când se efectuează urmărirea.

Lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Informațiile privind studiile pe animale care arată toxicitatea reproductivă și embrio-fetală a luspatercept și din acest motiv, este contraindicat în timpul sarcinii.
- Memento că luspaterceptul este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente.
- Nevoia de a oferi consiliere înainte de începerea tratamentului și în mod regulat după aceea privind riscul teratogen al luspatercept și acțiunile minime necesare pentru reducerea la minimum a acestui risc.
- Trebuie să se efectueze un test de sarcină și medicul prescriptor trebuie să verifice rezultatul negativ înainte de începerea tratamentului. Trebuie să fie repetat la intervale potrivite.
- Pacienții trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu luspatercept.
- În timpul tratamentului, femeile nu trebuie să rămână gravide. Dacă o femeie rămâne gravidă sau dorește să rămână gravidă, tratamentul cu luspatercept trebuie întrerupt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu luspatercept și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului cu luspatercept.
- Nevoia de a oferi consiliere în caz de sarcină și evaluarea rezultatelor sarcinii.
- Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului sau în decurs de 3 luni de la întreruperea tratamentului cu luspatercept, reamintiți pacientului că sarcina trebuie să fie raportată profesionistului din domeniul sănătății, autorității naționale competente și/sau BMS folosind adresa de e-mail locală sau vizitând adresa URL furnizată în material, indiferent dacă se observă sau nu rezultate nedorite.

Cardul pacientului (doar pentru femei aflate la vârsta fertilă)

Cardul pacientului urmează să fie înmănat femeilor aflate la vârsta fertilă de către profesionistul din domeniul sănătății în momentul începerii tratamentului. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să solicite femeilor aflate la vârsta fertilă să confirme că au asupra lor Cardul pacientului înainte de fiecare administrare ulterioară și să le pună la dispoziție carduri suplimentare, după cum este necesar.

Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Instrucțiuni pentru femeile aflate la vârsta fertilă cu privire la:
- Nevoia obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină efectuat înainte de începerea tratamentului cu luspatercept la femeile aflate la vârsta fertilă.
- Nevoia ca femeile aflate la vârsta fertile să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă foarte eficientă în timpul tratamentului cu luspatercept și timp de cel puțin 3 luni după întrerupere.
- Nevoia de a raporta medicului orice sarcină presupusă sau confirmată care apare în timpul tratamentului și în decurs de 3 luni de la întreruperea tratamentului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
luspatercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține luspatercept 25 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), polisorbit 80 (E433), sucroză, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1452/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

REBLOZYL 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
luspatercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă
luspatercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține luspatercept 75 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), polisorbit 80 (E433), sucroză, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1452/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

REBLOZYL 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă
luspatercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Reblozyl 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă Reblozyl 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă luspatercept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Reblozyl și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Reblozyl
3. Cum se administrează Reblozyl
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Reblozyl
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Reblozyl și pentru ce se utilizează

Reblozyl conține substanța activă luspatercept. Este utilizat pentru:

Sindroame mielodisplazice

Sindroamele mielodisplazice (SMD) sunt o colecție de mai multe tulburări diferite ale sângelui și măduvei osoase.

- Globulele roșii din sânge devin anormale și nu se dezvoltă corespunzător.
- Pacienții pot dezvolta un număr de semne și simptome, inclusiv un număr scăzut de globule roșii din sânge (anemie) și pot necesita transfuzii de globule roșii din sânge.

Reblozyl este utilizat la adulți cu anemie provocată de SMD, care au nevoie de transfuzii de globule roșii din sânge.

Beta-talasemie

B-talasemia este o problemă a sângelui care este transmisă genetic.

- Aceasta afectează producția de hemoglobină.
- Pacienții pot dezvolta un număr de semne și simptome, inclusiv un număr scăzut de globule roșii din sânge (anemie) și pot necesita transfuzii de globule roșii din sânge.

Reblozyl este utilizat pentru tratarea anemiei la adulți cu β -talasemie care pot avea sau nu nevoie de transfuzii regulate de globule roșii din sânge.

Cum funcționează Reblozyl

Reblozyl îmbunătățește capacitatea organismului dumneavoastră de a produce globule roșii. Globulele roșii din sânge conțin hemoglobină, o proteină care transportă oxigenul în organism. Pe măsură ce organismul produce mai multe globule roșii, nivelul de hemoglobină din sângele dumneavoastră crește.

La pacienții cu SMD și β -talasemie care au nevoie de transfuzii regulate de globule roșii din sânge

Administrarea de Reblozyl poate preveni sau reduce necesitatea transfuziilor de globule roșii din sânge.

- Transfuziile de globule roșii din sânge pot provoca niveluri de fier anormal de crescute în sânge și în diferite organe ale corpului. Acest lucru poate fi periculos în timp.

La pacienții cu β -talasemie care nu au nevoie de transfuzii regulate de globule roșii din sânge

Administrarea de Reblozyl poate ameliora anemia prin creșterea valorii hemoglobinei.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Reblozyl

Nu utilizați Reblozyl

- dacă sunteți alergic la luspatercept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți gravidă (vezi pct. privind Sarcina)
- dacă aveți nevoie de tratament pentru controlul celulelor sanguine care formează masă în afara măduvei osoase (mase hematopoietice extramedulare, mase EMH)

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți un pacient cu β -talasemie:
 - și vi s-a scos splina. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a vi se forma un cheag de sânge. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre alți factori de risc posibili care vă pot crește riscul – aceștia includ:
 - terapie de substituție hormonală sau
 - un cheag de sânge prezentat anterior.
- sunteți un pacient cu SMD:
 - și ați avut un accident vascular cerebral sau probleme cu inima sau cu circulația sângelui. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a vi se forma un cheag de sânge.

Medicul dumneavoastră poate utiliza măsuri preventive sau medicamente pentru a vă reduce probabilitatea de a dezvolta un cheag de sânge.

- aveți durere de spate severă care nu dispare, amorțeală sau slăbiciune sau pierdere a mișcării voluntare a picioarelor, mâinilor sau brațelor, pierdere a controlului intestinal și al vezicii urinare (incontinență). Acestea pot fi simptome ale maselor EMH și ale compresiei medulare.
- ați avut vreodată tensiune arterială crescută – aceasta deoarece Reblozyl o poate crește. Tensiunea dumneavoastră arterială va fi verificată înainte de a vi se administra Reblozyl și pe parcursul tratamentului. Vi se va administra Reblozyl numai dacă tensiunea arterială este ținută sub control.
- aveți o afecțiune care vă afectează rezistența și sănătatea oaselor (osteopenie și osteoporoză). Este posibil să prezentați riscul ca oasele dumneavoastră să se rupă mai ușor.

Analize de rutină

Vi se va efectua o analiză de sânge înainte de fiecare doză din acest medicament. Aceasta este necesară pentru că medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că nivelul dumneavoastră de hemoglobină este adecvat pentru a vi se administra tratamentul.

Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră poate efectua analize suplimentare.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Reblozyl împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina

- A nu se utiliza acest medicament în timpul sarcinii și timp de cel puțin 3 luni înainte de a rămâne gravidă. Reblozyl poate dăuna copilului nenăscut.
- Medicul dumneavoastră va lua măsuri pentru efectuarea unui test de sarcină înainte de a începe tratamentul și vă va oferi un card al pacientului.
- Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea

- Nu alăptați atunci când utilizați acest medicament și timp de 3 luni după ultima doză. Nu se cunoaște dacă acesta trece în laptele mamei.

Contracepția

- Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Reblozyl și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive care pot fi potrivite pentru dumneavoastră în timp ce utilizați acest medicament.

Fertilitatea

Dacă sunteți femeie, acest medicament poate provoca probleme de fertilitate. Acest lucru vă poate afecta capacitatea de a avea un copil. Înainte de utilizare, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit, amețit sau să aveți stare de leșin în timp ce utilizați Reblozyl. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de ustensile sau utilaje și contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Reblozyl conține sodiu și polisorbate 80

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 80: Acest medicament conține 0,1 mg polisorbate 80 în fiecare flacon de 25 mg sau 0,3 mg polisorbate 80 în fiecare flacon de 75 mg, echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Reblozyl

Înainte de a vi se administra acest medicament, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge și va decide dacă aveți nevoie de Reblozyl.

Reblozyl va fi administrat printr-o injecție sub piele (subcutanat).

Cât de mult vi se va administra

Doza se bazează pe greutatea dumneavoastră – în kilograme. Injecțiile vă vor fi administrate de un medic, o asistentă medicală sau un alt profesionist din domeniul sănătății.

- Doza inițială recomandată este de 1 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală.
- Această doză trebuie administrată o dată la trei săptămâni.
- Medicul dumneavoastră vă va verifica progresul și vă poate modifica doza dacă este necesar.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza tensiunea arterială în timp ce utilizați Reblozyl.

Sindroame mielodisplazice

Doza unică maximă este de 1,75 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală.

Beta-talasemie

Doza unică maximă este de 1,25 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală.

Dacă omiteți o doză

Dacă omiteți o injecție cu Reblozyl sau o programare este întârziată, vi se va administra o injecție cu Reblozyl cât mai curând posibil. Apoi doza dumneavoastră va fi administrată în continuare conform prescripției – cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă manifestați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

- dificultăți la mers sau vorbire, amețală, pierderea echilibrului și a coordonării, amorțeală sau paralizie la nivelul feței, piciorului sau brațului (adesea pe o parte a corpului), vedere încețoșată. Acestea toate pot fi simptomele unui accident vascular cerebral.
- umflătură dureroasă și senzație de strângere la nivelul piciorului sau brațului (cheaguri de sânge).
- durere de spate severă care nu dispare, amorțeală sau slăbiciune sau pierdere a mișcării voluntare a picioarelor, mâinilor sau brațelor, pierdere a controlului intestinal și al vezicii urinare (incontinență). Acestea pot fi simptome ale maselor hematopoietice extramedulare (mase EMH) și ale compresiei medulare.
- umflarea zonei din jurul ochilor, feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului.
- reacții alergice.
- erupții trecătoare pe piele.

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- tuse.
- dificultăți de respirație sau senzație de lipsă de aer.
- umflare a picioarelor sau mâinilor.
- tensiune arterială crescută fără simptome sau asociată cu durere de cap.
- infecție a căilor respiratorii superioare.
- gripă sau simptome similare gripei.
- amețală, durere de cap.
- diaree, senzație de rău (greață).
- durere de stomac.
- durere la nivelul spatelui, articulațiilor sau oaselor.
- senzație de oboseală sau slăbiciune.
- dificultăți de a dormi sau de a rămâne adormit.

- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (creștere a valorilor enzimelor hepatice, creștere a valorii creatininei din sânge). Acestea pot fi semne ale problemelor cu ficatul și rinichii.
- crampe, amețală, bătăi neregulate ale inimii, confuzie mintală. Acestea pot fi simptome ale unei cantități prea mari sau insuficiente a anumitor minerale în organism (anomalii electrolitice).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecție la nivelul pieptului.
- leșin, senzație de învârtire, stare de confuzie.
- poftă de mâncare redusă.
- durere de burtă.
- oase care se rup din cauza unor traumatisme.
- durere musculară.
- durere în piept.
- vigoare mai redusă a mușchilor.
- Pete punctiforme, rotunde, de culoare roșie/purpurie.
- învinețire cu ușurință, sângerare din nas sau din gingii.
- durere de cap puternică, pe o parte a capului.
- bătăi prea rapide ale inimii (tahicardie).
- înroșire, arsuri și durere la locul injectiei (reacții la locul injectiei) sau umflare, mâncărimi ale pielii (eritem la locul injectiei).
- funcționare necorespunzătoare a rinichilor.
- transpirație mai abundentă decât de obicei.
- concentrație crescută de acid uric în sânge (evidențiat în teste).
- cantitate insuficientă de lichide în corp (deshidratare).
- infecție a tractului urinar.
- urină cu aspect spumos. Acesta poate fi un semn că există concentrații prea mari de proteine în urina dumneavoastră (proteinurie și albuminurie).
- senzație de lipsă de aer în timp ce faceți exerciții fizice sau când stați întins. Acesta poate fi un semn al insuficienței cardiace.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Reblozyl

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise: A se păstra la frigider (2 C - 8 C). A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere și reconstituire, Reblozyl trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, atunci când este păstrat în cutia originală, medicamentul reconstituit poate fi păstrat timp de până la 8 ore la temperatura camerei (≤ 25 C) sau până la 24 de ore la 2 C - 8 C.

Nu congelați soluția reconstituită.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Reblozyl

- Substanța activă este luspatercept. Fiecare flacon conține luspatercept 25 mg sau 75 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține luspatercept 50 mg.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), polisorbitat 80 (E433), sucroză, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului). Vezi pct. 2 - Reblozyl conține sodiu și polisorbitat 80.

Cum arată Reblozyl și conținutul ambalajului

Reblozyl este o pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție) de culoare albă până la aproape albă. Reblozyl este furnizat în flacoane din sticlă conținând luspatercept 25 mg sau 75 mg.

Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.

Păstrarea produsului

Flacon nedeschis

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Soluție reconstituită

Atunci când se păstrează în cutia originală, stabilitatea chimică și fizică în uz a medicamentului reconstituit a fost demonstrată timp de până la 8 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C) sau până la 24 de ore la temperaturi de 2 °C - 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2 °C - 8 °C.

Nu congelați soluția reconstituită.

Calcularea dozei

Doza totală, conform greutatei pacientului (kg), poate fi calculată după cum urmează:

Doza totală (mg) = Valoarea dozei (mg/kg) x greutatea pacientului (kg) la interval de trei săptămâni.

Instrucțiuni de reconstituire

Reblozyl este furnizat sub formă de pulbere liofilizată pentru reconstituire cu apă pentru preparate injectabile (API). Pentru reconstituire trebuie utilizată o seringă cu gradații adecvate pentru a asigura administrarea dozei corecte. Vezi Tabelul 1.

Tabelul 1. Tabel de reconstituire a Reblozyl

Concentrația	Cantitatea de apă pentru preparate injectabile necesară pentru reconstituire	Concentrație postreconstituire (valoare nominală)
Flacon de 25 mg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
Flacon de 75 mg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Îndepărtați capacul colorat de pe flacon și ștergeți gura flaconului cu un șervețel cu alcool sanitar.
2. Adăugați în flacon apă pentru preparate injectabile folosind o seringă cu gradatie adecvată și direcționând cu ajutorul unui ac curgerea pe pulberea liofilizată. Lăsați să stea un minut.
3. Aruncați acul și seringă utilizate pentru reconstituire. Nu le utilizați pentru injecția subcutanată.
4. Rotiți ușor flaconul cu o mișcare circulară timp de 30 de secunde. Opriți rotirea și lăsați flaconul să stea în poziție verticală timp de 30 de secunde.
5. Inspectați flaconul pentru a detecta eventuala prezență a pulberii nedizolvate în soluție. Dacă se observă pulbere nedizolvată, repetați pasul 4 până când pulberea este complet dizolvată.
6. Întoarceți flaconul cu capul în jos și rotiți-l ușor într-o poziție răsturnată timp de 30 de secunde. Aduceți flaconul înapoi în poziție verticală și lăsați-l să stea timp de 30 de secunde.
7. Repetați pasul 6 de încă șapte ori pentru a asigura reconstituirea completă a materialului de pe părțile laterale ale flaconului.
8. Inspectați vizual soluția reconstituită înainte de administrare. Atunci când este amestecată corespunzător, soluția reconstituită de Reblozyl este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă, care nu conține particule străine vizibile. A nu se utiliza în cazul în care se observă produs nedizolvat sau particule străine.
9. Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, vezi pct. *Păstrarea produsului* de mai sus.

Mod de administrare

Dacă soluția reconstituită de Reblozyl a fost refrigerată, scoateți-o de la frigider cu 15-30 de minute înainte de injectare, pentru a o lăsa să ajungă la temperatura camerei. Acest lucru va face ca injectarea să fie mai confortabilă.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total de Reblozyl trebuie divizat în injecții de volum similar și administrat în locuri separate, folosind aceeași localizare anatomică, dar pe părți opuse ale corpului. Reconstituiți numărul adecvat de flacoane de Reblozyl pentru a obține doza dorită.

Injectați Reblozyl subcutanat în partea superioară a brațului, coapsă sau abdomen.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, utilizați o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Eliminați orice cantitate neutilizată. Nu administrați mai mult de o doză dintr-un flacon.

Eliminare

Eliminați orice medicament neutilizat sau material rezidual în conformitate cu reglementările locale.