

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reblozyl 25 mg прах за инжекционен разтвор

Reblozyl 75 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Reblozyl 25 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 25 mg луспатерцепт (luspatерcept). След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 50 mg луспатерцепт.

Reblozyl 75 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 75 mg луспатерцепт (luspatерcept). След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 50 mg луспатерцепт.

Луспатерцепт се произвежда в клетки от яйчници на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Бял до почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Reblozyl е показан при възрастни за лечението на трансфузионно зависима анемия поради много нискорискови, нискорискови и среднорискови миелодиспластични синдроми (МДС) (вж. точка 5.1).

Reblozyl е показан при възрастни за лечението на анемия, свързана с трансфузионно зависима и трансфузионно независима бета-таласемия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на хематологични заболявания.

Дозировка

Преди всяко приложение на Reblozyl трябва да се оценява нивото на хемоглобина (Hb) на пациентите. В случай на трансфузия на еритроцитен концентрат (RBC), направена преди прилагането на дозата, за целите на дозирането трябва да се има предвид нивото на Hb преди трансфузията.

Препоръчителната начална доза Reblozyl е 1 mg/kg, прилагана веднъж на всеки 3 седмици.

- *Миелодиспластични синдроми*

Диапазонът на препоръчителната желана концентрация на Hb е между 10 g/dl и 12 g/dl. Увеличаването на дозата при недостатъчен отговор е представено по-долу.

Таблица 1: Увеличаване на дозата при недостатъчен отговор

Доза от 1 mg/kg	Увеличаване на дозата
Ако след поне 2 последователни дози от 1 mg/kg пациентът: • не е без трансфузии на RBC или • не достигне концентрация на Hb ≥ 10 g/dl и повишението на Hb е < 1 g/dl	• Дозата трябва да се увеличи до 1,33 mg/kg
Доза 1,33 mg/kg	Увеличаване на дозата
Ако след поне 2 последователни дози от 1,33 mg/kg пациентът: • не е без трансфузии на RBC или • не достигне концентрация на Hb ≥ 10 g/dl и повишението на Hb е < 1 g/dl	• Дозата трябва да се увеличи до 1,75 mg/kg

Увеличаването на дозата не трябва да става на интервал, по-малък от 6 седмици (2 приложения), и не трябва да се надвишава максималната доза 1,75 mg/kg на всеки 3 седмици. Дозата не трябва да се увеличава незабавно след отлагане на дозата.

При пациенти с ниво на Hb > 9 g/dl преди приложението на дозата и все още непостигнали независимост от трансфузия, по преценка на лекаря може да се наложи увеличаване на дозата; рискът от повишаване на Hb над целевия праг при съпътстваща трансфузия не може да се изключи.

При загуба на отговор (т.е. независимост от трансфузия) при пациента, дозата трябва да се увеличи с едно дозово ниво (вж. Таблица 2).

- *Трансфузионно зависима β -таласемия*

При пациенти, които не постигат отговор, дефиниран като намаляване на нуждата от трансфузии на RBC поне с една трета след ≥ 2 последователни дози (6 седмици), при началната доза 1 mg/kg, дозата трябва да се увеличи до 1,25 mg/kg. Дозата не трябва да се увеличава над максималната доза 1,25 mg/kg на всеки 3 седмици.

Ако пациентът загуби отговор (ако нуждата от трансфузии на RBC се повиши отново след първоначалния отговор), дозата трябва да се увеличи с едно дозово ниво (вж. Таблица 3).

- *Трансфузионно независима β -таласемия*

При пациенти, които не постигат или не поддържат отговор, дефиниран като увеличение от изходното ниво на Hb с ≥ 1 g/dl спрямо изходното ниво преди приложението след ≥ 2 последователни дози (6 седмици) при същото дозово ниво (при отсъствие на трансфузии, т.е. поне 3 седмици след последната трансфузия), дозата трябва да се увеличи с едно дозово ниво (вж. Таблица 3). Не трябва да се превишава максималната доза 1,25 mg/kg на всеки 3 седмици.

Увеличаване до следващото дозово ниво

Увеличаването до следващото дозово ниво въз основа на настоящата доза е дадено по-долу.

Таблица 2: Увеличаване до следващото дозово ниво при МДС

Настояща доза	Увеличена доза
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Таблица 3: Увеличаване до следващото дозово ниво при β -таласемия

Настояща доза	Увеличена доза
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Приложимо само при трансфузионно независима β -таласемия.

Намаляване на дозата и отлагане на дозата

В случай на повишаване на Hb > 2 g/dl в рамките на 3 седмици при отсъствието на трансфузия в сравнение със стойността на Hb при предишната доза, дозата на Reblozyl трябва да се намали с едно дозово ниво.

Ако Hb е ≥ 12 g/dl при отсъствието на трансфузия в рамките на поне 3 седмици, дозата трябва да се отложи, докато Hb стане ≤ 11 g/dl. Ако има също така съпътстващо бързо повишаване на Hb спрямо стойността на Hb при предишната доза (> 2 g/dl в рамките на 3 седмици при отсъствието на трансфузия), трябва да се обмисли намаляване на дозата с една стъпка след отлагането на дозата.

Дозата не трябва да се намалява под 0,8 mg/kg (при МДС или трансфузионно зависима β -таласемия) и под 0,6 mg/kg (при трансфузионно независима β -таласемия).

По-долу са дадени намалените дози по време на лечение с луспатецепт.

Таблица 4: Намалена доза при МДС

Настояща доза	Намалена доза
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Таблица 5: Намалена доза при β -таласемия

Настояща доза	Намалена доза
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Приложимо само при трансфузионно независима β -таласемия.

Промяна на дозата поради нежелани реакции

Указания за прекъсване или намаляване на дозата при нежелани реакции, свързани с лечението с луспатецепт, са дадени в Таблица 6.

Таблица 6: Указания за промяна на дозата

Свързани с лечението нежелани реакции*	Указания по отношение на дозата
Нежелани реакции степен 2 (вж. точка 4.8), включително хипертония степен 2 (вж. точка 4.4 и 4.8)	• Прекъснете лечението • Подновете с предишната доза при подобряване на нежеланата реакция или връщане до изходното ниво

Свързани с лечението нежелани реакции*	Указания по отношение на дозата
Хипертония степен ≥ 3 (вж. точка 4.4 и 4.8)	• Прекъснете лечението • Подновете с намалената доза след овладяване на кръвното налягане според насоките за намаляване на дозата
Други персистиращи нежелани реакции степен ≥ 3 (вж. точка 4.8)	• Прекъснете лечението • Подновете с предишната доза или с намалена доза при подобряване на нежеланата реакция или връщане към изходното ниво според насоките за намаляване на дозата
Екстрамедуларни хематопоеични (ЕМХ) образувания, причиняващи сериозни усложнения (вж. точка 4.4 и 4.8)	• Спрете лечението

* степен 1: лека; степен 2: умерена; степен 3: тежка; и степен 4: животозастрашаваща.

Пропуснати дози

В случай на пропуснато или отложено планирано прилагане на лечението, на пациента трябва да се приложи Reblozyl възможно най-скоро и прилагането на дозата да продължи, както е предписано, с поне 3 седмици между дозите.

Пациенти, при които се наблюдава загуба на отговор

Ако при пациентите се наблюдава загуба на отговор на Reblozyl, трябва да се оценят причинните фактори (напр. епизод на кървене). Ако се изключат типичните причини за загуба на хематологичен отговор, трябва да се обмисли увеличаване на дозата, както е описано по-горе за лечението на съответното показание (вж. Таблица 2 и Таблица 3).

Преустановяване

Приложението на Reblozyl трябва да се преустанови, ако нуждата от трансфузии при пациентите не намалее (при пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия), или Hb не се повиши спрямо изходното ниво в отсъствие на трансфузии (при пациенти с трансфузионно независима β -таласемия) или нуждата от трансфузии не намалее, включително без увеличение от изходното ниво на Hb (за пациенти с МДС) след 9-седмично лечение (3 дози) при максималното дозово ниво, ако не са открити алтернативни обяснения за липса на отговор (напр. кървене, операция, други съпътстващи заболявания) или ако в даден момент възникне неприемлива токсичност.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на началната доза Reblozyl (вж. точка 5.2). Данните за пациенти с β -таласемия на възраст ≥ 60 години са ограничени.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на началната доза при пациенти с общ билирубин (BIL) > горната граница на нормата (ГГН) и/или аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) < $3 \times$ ГГН (вж. точка 5.2).

Не може да се направи конкретна препоръка за дозата при пациенти с ALT или AST $\geq 3 \times$ ГГН или с чернодробно увреждане според общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) степен ≥ 3 поради липса на данни (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на началната доза при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (изчислена индивидуална скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 30 до 89 ml/min).

Не може да се направи конкретна препоръка за дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане (индивидуална eGFR < 30 ml/min) поради липса на клинични данни (вж. точка 5.2). При пациентите с бъбречно увреждане на изходното ниво се наблюдава по-висока експозиция (вж. точка 5.2). Ето защо тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за нежелани реакции и корекцията на дозата трябва съответно да се контролира (вж. Таблица 6).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Reblozyl в педиатричната популация за показанието миелодиспластични синдроми или в педиатричната популация под 6-годишна възраст за β -таласемия. Безопасността и ефикасността на Reblozyl при педиатрични пациенти на възраст от 6 години до под 18 години все още не са установени при β -таласемия. За неклинични данни вижте точка 5.3.

Начин на приложение

За подкожно приложение.

След реконституиране Reblozyl трябва да се инжектира подкожно в горната част на ръката, бедрото или корема. Точният общ обем за прилагане от реконституирания разтвор, необходим за пациента, трябва да се изчисли и бавно да се изтегли от еднородовия(те) флакон(и) в спринцовка.

Препоръчителният максимален обем от лекарствения продукт за всяко място на инжектиране е 1,2 ml. Ако се изисква повече от 1,2 ml, общият обем трябва да се раздели на отделни инжекции с подобен обем и да се приложи на отделни места, като се използва същото анатомично място, но от другата страна на тялото.

Ако са необходими няколко инжекции, за всяка подкожна инжекция трябва да се използват нова спринцовка и нова игла. Не трябва да се прилага повече от една доза от флакон.

Ако разтворът Reblozyl е бил оставен в хладилник след реконституиране, той трябва да се извади от хладилника 15-30 минути преди инжектирането, за да достигне стайна температура. Това ще направи инжекцията по-малко неприятна.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).
- Пациенти, при които е необходимо лечение за контролиране на растежа на екстрамедуларни хематопоеични (EMX) образувания (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Тромбоемболични събития

При пациенти с β -таласемия, тромбоемболични събития (ТЕС) са съобщени при 3,6% (8/223) от пациентите, лекувани с луспатерцепт в двойнослепата фаза на основното проучване при трансфузионно зависими пациенти и при 0,7% (1/134) от пациентите по време на откритата фаза на основното проучване при трансфузионно независими пациенти. Съобщените ТЕС включват дълбока венозна тромбоза (ДВТ), портална венозна тромбоза, белодробен емболизъм, исхемичен инсулт и повърхностен тромбофлебит (вж. точка 4.8). Всички пациенти с ТЕС са спленектомирани и имат поне още един рисков фактор за развитие на ТЕС (например анамнеза за тромбоцитоза или съпътстваща употреба на хормонозаместителна терапия). Възникването на ТЕС не е взаимосвързано с повишени нива на Hb. Потенциалната полза от лечението с луспатерцепт трябва да се прецени спрямо потенциалния риск от ТЕС при пациенти с β -таласемия със спленектомия и други рискови фактори за развитие на ТЕС. Тромбопрофилактика според настоящите клинични указания трябва да се има предвид при по-високорискови пациенти с β -таласемия.

При пациенти с МДС ТЕС се съобщават при 3,9% (13/335) от пациентите, лекувани с луспатерцепт. Съобщаваните ТЕС включват мозъчна исхемия и мозъчносъдов инцидент при 1,2% (4/335) от пациентите. Всички ТЕС възникват при пациенти със значителни рискови фактори (предсърдно мъждене, инсулт или сърдечна недостатъчност и периферно съдово заболяване) и не са взаимосвързани с повишени нива на Hb, на тромбоцитите или хипертония.

Екстрамедуларни хематопоеични образувания

При трансфузионно зависими пациенти с β -таласемия екстрамедуларни хематопоеични (ЕМХ) образувания се наблюдават при 3,2% (10/315) от пациентите, лекувани с луспатерцепт в основното проучване и при дългосрочното проучване за проследяване. Симптоми на компресия на гръбначния мозък поради ЕМХ образувания възникват при 1,9% (6/315) от пациентите, лекувани с луспатерцепт (вж. точка 4.8).

При трансфузионно независими пациенти с β -таласемия екстрамедуларни хематопоеични (ЕМХ) образувания се наблюдават при 6,3% (6/96) от пациентите, лекувани с луспатерцепт в основното проучване. Компресия на гръбначния мозък поради ЕМХ образувания възниква при 1% (1/96) от пациентите, лекувани с луспатерцепт. По време на отворената част на проучването ЕМХ образувания се наблюдават при още 2 пациенти, което прави общо 8/134 (6%) от пациентите (вж. точка 4.8).

Пациентите с ЕМХ образувания може да получат влошаване, свързано с тях и усложнения по време на лечението. Признаците и симптомите може да са различни в зависимост от анатомичната локализация. Пациентите трябва да се наблюдават при започване на лечението и по време на лечението за симптоми и признаци или усложнения в резултат от ЕМХ образувания и да се лекуват в съответствие с клиничните препоръки. Лечението с луспатерцепт трябва да се прекрати в случай на сериозни усложнения, дължащи се на ЕМХ образувания.

Повишено кръвно налягане

В основните проучвания при МДС и β -таласемия, пациентите, лекувани с луспатерцепт, са имали средно повишение на систолното и диастолното кръвно налягане до 5 mmHg спрямо изходното ниво (вж. точка 4.8).

Повишена честота на хипертония се наблюдава през първите 12 месеца от лечението при пациентите с трансфузионно независима β -таласемия, лекувани с луспатерцепт (вж. точка 4.8).

Лечението трябва да се започне само, ако кръвното налягане е адекватно контролирано. Кръвното налягане трябва да се измерва преди всяко приложение на луспатерцепт. Може да е необходимо да се коригира или отложи дозата луспатерцепт и пациентите трябва да се лекуват за хипертония според настоящите клинични насоки (вж. Таблица 6 в точка 4.2). В случай на персистираща хипертония или обостряния на съществуваща хипертония трябва да се преоцени потенциалната полза от лечението с Reblozyl.

Травматична фрактура

При пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия травматични фрактури се наблюдават при 0,4% (1/223) от пациентите, лекувани с луспатерцепт.

При пациенти с трансфузионно независима β -таласемия травматични фрактури се наблюдават при 8,3% (8/96) от пациентите, лекувани с луспатерцепт. Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от травматична фрактура.

Помощни вещества

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Съдържание на полисорбат 80 (E433)

Това лекарство съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всеки 25 mg/флакон или 0,3 mg полисорбат 80 във всеки 75 mg/флакон, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални клинични проучвания за взаимодействията. Едновременното приложение на хелатообразователи, свързващи желязото, не повлиява фармакокинетиката на луспатерцепт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Reblozyl и поне 3 месеца след последната доза. Преди започване на лечение с Reblozyl трябва да се направи тест за бременност при жени с детероден потенциал и да им се предостави карта на пациента.

Бременност

Не трябва да се започва лечение с Reblozyl, ако жената е бременна (вж. точка 4.3). Липсват данни от употребата на Reblozyl при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Reblozyl е противопоказан по време

на бременност (вж. точка 4.3). Ако пациентката забременее, приложението на Reblozyl трябва да се преустанови.

Кърмене

Не е известно дали луспатерцепт или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Луспатерцепт е открит в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Поради неизвестните нежелани реакции на луспатерцепт при новородени/кърмачета трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на терапията с Reblozyl и 3 месеца след последната доза или да се преустанови терапията с Reblozyl, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектът на луспатерцепт върху фертилитета при хора не е известен. Въз основа на находките при животни луспатерцепт може да компрометира женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Reblozyl повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Способността за реагиране при изпълнение на тези задачи може да бъде нарушена поради риск от умора, световъртеж, замаяност или синкоп (вж. точка 4.8). Поради това пациентите трябва да бъдат посъветвани да проявяват повишено внимание, докато разберат има ли някакво влияние върху способността им за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

• *Миелодиспластични синдроми*

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с Reblozyl (поне 15% от пациентите), са умора, диария, гадене, астения, замаяност, периферен оток и болка в гърба. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции от ≥ 3 -та степен (поне 2% от пациентите) включват събития на хипертония (12,5%), синкоп (3,6%), диспнея (2,7%), умора (2,4%) и тромбоцитопения (2,4%). Най-често съобщаваните сериозни нежелани лекарствени реакции (поне 1% от пациентите) са инфекция на пикочните пътища (1,8%), диспнея (1,5%) и болка в гърба (1,2%).

Астения, умора, гадене, диария, хипертония, диспнея, замаяност и главоболие възникват по-често през първите 3 месеца от лечението.

Преустановяване на лечението поради нежелано събитие е имало при 10,1% от пациентите, лекувани с луспатерцепт. Най-честата причина за преустановяване на лечението в рамките на лечение с луспатерцепт е прогресия на подлежащите МДС.

Отлагане на дозата поради $Hb \geq 12$ g/dl преди приложението има при 24,3% от пациентите, лекувани с луспатерцепт.

• *Трансфузионно зависима β -таласемия*

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с Reblozyl (поне 15% от пациентите), са главоболие, болка в костите и артралгия. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция от ≥ 3 -та степен е хиперурикемия. Най-сериозните съобщавани нежелани реакции включват тромбоемболични събития – дълбока венозна тромбоза, исхемичен инсулт, портална венозна тромбоза и белодробен емболизъм (вж. точка 4.4).

Болка в костите, астения, умора, замаяност и главоболие се появяват по-често през първите 3 месеца от лечението.

Преустановяване на лечението поради нежелана реакция е имало при 2,6% от пациентите, лекувани с луспатерцепт. Нежеланите реакции, довели до преустановяване на лечението в рамките на лечение с луспатерцепт, са артралгия, болка в гърба, болка в костите и главоболие.

- *Трансфузионно независима β -таласемия*

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, получаващи Reblozyl (поне 15% от пациентите), са болка в костите, главоболие, артралгия, болка в гърба, прехипертония и хипертония. Най-често съобщаваната реакция степен ≥ 3 и най-сериозната нежелана реакция (поне 2% от пациентите) е травматична фрактура. Компресия на гръбначния мозък поради ЕМХ образувания възниква при 1% от пациентите.

Болка в костите, болка в гърба, инфекция на горните дихателни пътища, артралгия, главоболие и прехипертония възникват по-често през първите 3 месеца от лечението.

Повечето нежелани лекарствени реакции не са сериозни и не изискват спиране на лечението. Спиране на лечението поради нежелана реакция се налага при 3,1% от пациентите, лекувани с луспатерцепт. Нежелани реакции, водещи до спиране на лечението, са компресия на гръбначния мозък, екстрамедуларна хемопоеза и артралгия.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Най-високата честота за всяка нежелана реакция, която е наблюдавана и съобщена при пациентите в основните проучвания при МДС, β -таласемия и дългосрочното продължение на проучването, е показана в Таблица 7 по-долу. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и предпочитан термин. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7: Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, лекувани с Reblozyl при МДС и /или β -таласемия в четирите основни проучвания

Системо-органни класове	Предпочитан термин	Честота (всички категории) за МДС	Честота (всички категории) за β -таласемия
Инфекции и инфестации	бронхит	Чести	Чести ^a
	инфекция на пикочните пътища	Много чести	Чести ^a
	инфекция на дихателните пътища	Чести	
	инфекция на горните дихателни пътища	Чести	Много чести ^a
	грип	Чести	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	екстрамедуларна хемопоеза ^{VI}	С неизвестна честота ^{VII}	Чести
	тромбоцитопения	Чести	
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност ^{I, VI}	Чести	Чести

Системо-органични класове	Предпочитан термин	Честота (всички категории) за МДС	Честота (всички категории) за β-таласемия
Нарушения на метаболизма и храненето	хиперурикемия	Чести	Чести
	дехидратация	Чести	
	понижен апетит	Чести	
	електролитен дисбаланс ^{IX}	Много чести	
Психични нарушения	безсъние	Чести	Много чести ^б
	тревожност	Чести	Чести
	раздразнимост		Чести
	състояние на объркване	Чести	
Нарушения на нервната система	замаяност	Много чести	Много чести
	главоболие	Много чести	Много чести
	мигрена		Чести ^б
	компресия на гръбначния мозък ^{VI}		Чести
	синкоп/пресинкоп	Чести	Чести ^а
Нарушения на ухото и лабиринта	световъртеж/позиционен световъртеж	Чести	Чести ^а
Сърдечни нарушения	предсърдно мъждене	Чести	
	сърдечна недостатъчност	Чести	
Съдови нарушения	прехипертония		Много чести ^б
	хипертония ^{II, VI}	Много чести	Много чести
	тахикардия	Чести	
	тромбоемболични събития ^{IV, VI}	Чести	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица	Много чести	
	епистаксис	Чести	Чести ^б
	диспнея ^{VIII}	Много чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка	Чести	Много чести ^б
	коремна дискомфорт	Чести	
	диария	Много чести	Много чести ^а
	гадене	Много чести	Много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	хиперхидроза	Чести	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	болка в гърба	Много чести	Много чести
	артралгия ^{VI}	Чести	Много чести
	болка в костите ^{VI}	Чести	Много чести
	миалгия	Чести	
	мускулна слабост	Чести	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	протеинурия		Чести ^б
	албуминурия		Чести ^б
	бъбречно увреждане ^X	Чести	

Системо-органични класове	Предпочитан термин	Честота (всички категории) за МДС	Честота (всички категории) за β-таласемия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	несърдечна гръдна болка	Чести	
	грипоподобно заболяване	Чести	
	умора	Много чести	Много чести ^a
	астения	Много чести	Много чести
	реакции на мястото на инжектиране ^{III, VI}	Чести	Чести
	периферен оток	Много чести	
Изследвания	повишена аланин аминотрансфераза	Чести	Чести ^V
	повишена аспартат аминотрансфераза	Чести	Много чести ^V
	повишен билирубин в кръвта	Чести	Много чести ^V
	повишена гама-глутамилтрансфераза	Чести	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	травматична фрактура ^{VI}		Чести ^б

Четири основни проучвания са ACE-536-MDS-001 (МДС с рефрактерност или непоносимост към ESA), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (трансфузионно зависима β-таласемия) и ACE-536-B-THAL-002 (трансфузионно независима β-таласемия).

^I Свръхчувствителността включва оток на клепачите, свръхчувствителност към лекарството, подуване на лицето, периорбитален оток, оток на лицето, ангиоедем, подуване на устните, лекарствен обрив.

^{II} Хипертония включва есенциална хипертония, хипертония и хипертонична криза.

^{III} Реакциите на мястото на инжектиране включват еритем на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране и обрив на мястото на инжектиране.

^{IV} ТЕС включват дълбока венозна тромбоза, портална венозна тромбоза, исхемичен инсулт и белодробен емболизъм.

^V Честотата се основава на лабораторни стойности от всякаква степен.

^{VI} Вижте точка 4.8 „Описание на избрани нежелани реакции“.

^{VII} Съобщава се само в постмаркетингови условия.

^{VIII} Диспнея включва диспнея при усилие за ACE-536-MDS-002.

^{IX} Електролитен дисбаланс включва нарушения на костите, на метаболизма на калция, магнезия и фосфора и нарушения на баланса на електролитите и течностите.

^X НЛР включват подобни/групирани термини.

^a НЛР, наблюдавани в проучването при трансфузионно зависима β-таласемия ACE-536-B-THAL-001.

^б НЛР, наблюдавани в проучването при трансфузионно независима β-таласемия ACE-536-B-THAL-002.

Описание на избрани нежелани реакции

Болка в костите

Болка в костите се съобщава при 2,4% от пациентите с МДС, лекувани с луспатарцепт, като всички събития са степен 1-2.

Болка в костите се съобщава при 19,7% от пациентите с трансфузионно зависима β-таласемия, лекувани с луспатарцепт (плацебо 8,3%), като повечето събития (41/44) са степен 1-2, а 3 събития са степен 3. Едно от 44-те събития е сериозно, а 1 събитие води до преустановяване на лечението. Болката в костите е най-честа през първите 3 месеца (16,6%) в сравнение с месеци 4-6 (3,7%).

Болка в костите се съобщава при 36,5% от пациентите с трансфузионно независима β -таласемия, лекувани с луспатерцепт (плацебо 6,1%), като повечето събития (32/35) са степен 1-2, а 3 събития са степен 3. Никой пациент не преустановява участието си поради болка в костите.

Артралгия

Артралгия се съобщава при 7,2% от пациентите с МДС, лекувани с луспатерцепт, като 0,6% са $\geq$ степен 3.

Артралгия се съобщава при 19,3% от пациентите с трансфузионно зависима β -таласемия, лекувани с луспатерцепт (плацебо 11,9%), и води до преустановяване при 2 пациенти (0,9%).

Артралгия се съобщава при 29,2% от пациентите с трансфузионно независима β -таласемия, лекувани с луспатерцепт (плацебо 14,3%), като повечето събития (26/28) са степен 1-2 и 2 събития са степен 3. Артралгията е довела до преустановяване на лечението при 1 пациент (1%).

Хипертония

Пациентите с МДС и β -таласемия, лекувани с луспатерцепт, са имали средно повишение на систолното и диастолното кръвно налягане до 5 mmHg спрямо изходното ниво, което не е наблюдавано при пациентите, получаващи плацебо.

Събития на хипертония се съобщават при 12,5% от пациентите с МДС, лекувани с луспатерцепт (плацебо 9,2%). Събития на хипертония степен 3 се съобщават при 25/335 пациенти (7,5%), лекувани с луспатерцепт (плацебо 3,9%).

Хипертония се съобщава при 19,8% от пациентите с трансфузионно независима β -таласемия, лекувани с луспатерцепт (плацебо 2%). Повечето събития (16/19) са степен 1-2, като 3 събития са степен 3 (3,1%) при пациентите, лекувани с луспатерцепт (плацебо 0%). При пациентите с трансфузионно независима β -таласемия, лекувани с луспатерцепт, с течение на времето през първите 8-12 месеца се наблюдава повишена честота на хипертония. Вижте точка 4.4.

Хипертония се съобщава при 8,1% от пациентите с трансфузионно независима β -таласемия, лекувани с луспатерцепт (плацебо 2,8%). Вижте точка 4.4. При пациенти, лекувани с луспатерцепт (плацебо 0%), събития от 3-та степен са съобщени при 4 пациенти (1,8%).

Свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност включват оток на клепачите, свръхчувствителност към лекарството, подуване на лицето, периорбитален оток, оток на лицето, ангиоедем, подуване на устните, лекарствен обрив.

Реакции на свръхчувствителност се съобщават при 4,6% от пациентите с МДС (плацебо 2,6%) и всички събития са степен 1–2 при пациентите, лекувани с луспатерцепт.

Подуване на лицето възниква при 3,1% от пациентите с трансфузионно независима β -таласемия (плацебо 0%).

Реакции на свръхчувствителност се съобщават при 4,5% от пациентите с трансфузионно зависима β -таласемия, лекувани с луспатерцепт (плацебо 1,8%), като всички събития са степен 1–2. Свръхчувствителността е довела до преустановяване на лечението при 1 пациент (0,4%).

Реакции на мястото на инжектиране

Реакциите на мястото на инжектиране включват еритем, сърбеж, подуване и обрив на мястото на инжектиране.

Реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 3,6% от пациентите с МДС.

Реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 2,2% от пациентите с трансфузионно зависима β -таласемия (плацебо 1,8%), като всички събития са били от 1-ва степен и нито едно не е довело до преустановяване на участието.

Реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 5,2% от пациентите с трансфузионно независима β -таласемия (плацебо 0%), като всички събития са степен 1 и нито едно не е довело до преустановяване на участието.

Тромбоемболични събития (ТЕС)

ТЕС включват дълбока венозна тромбоза, портална венозна тромбоза, исхемичен инсулт и белодробен емболизъм.

ТЕС се съобщават при 3,9% от пациентите с МДС (плацебо 3,9%). Съобщаваните ТЕС включват мозъчна исхемия и мозъчносъдов инцидент при 1,2% от пациентите. Всички ТЕС възникват при пациенти със значителни рискови фактори (предсърдно мъждене, инсулт или сърдечна недостатъчност и периферно съдово заболяване) и не са взаимосвързани с повишени нива на Hb, на тромбоцитите или хипертония. Вижте точка 4.4.

ТЕС възникват при 3,6% от пациентите с трансфузионно зависима β -таласемия, получаващи луспATERCEPT (плацебо 0,9%).

ТЕС (повърхностен тромбоза) възниква при 0,7% от пациентите в откритата фаза на основното проучване при трансфузионно независима β -таласемия.

Всички ТЕС са докладвани при пациенти, които са били подложени на спленектомия и са имали поне още един рисков фактор. Вижте точка 4.4.

Екстрамедуларни хематопоеетични образувания

ЕМХ образувания възникват при 10/315 (3,2%) трансфузионно зависими пациенти с β -таласемия, получаващи луспATERCEPT (плацебо 0%). Пет събития са степен 1-2, 4 събития са степен 3, а 1 събитие е степен 4. Трима пациенти спират лечението поради ЕМХ образувания. Вижте точка 4.4.

ЕМХ образувания възникват при 6/96 (6,3%) от трансфузионно независими пациенти с β -таласемия, получаващи луспATERCEPT (плацебо 2%). Повечето (5/6) са степен 2 и 1 е степен 1. Един пациент е преустановил лечението поради ЕМХ образувания. По време на откритата част на проучването ЕМХ образувания се наблюдават при още 2 пациенти, което прави общо 8/134 (6%) от пациентите. Повечето (7/8) са степен 1-2 и могат да се контролират при стандартни клинични условия. При 6/8 пациенти приложението на луспATERCEPT е продължило след появата на събитието. Вижте точка 4.4.

ЕМХ образувания може да възникнат и след продължително лечение с луспATERCEPT (т.е. след 96 седмици).

Компресия на гръбначния мозък

Компресия на гръбначния мозък поради ЕМХ образувания възниква при 6/315 (1,9%) трансфузионно зависими пациенти с β -таласемия, получаващи луспATERCEPT (плацебо 0%). Четирима пациенти прекъсват лечението поради симптоми на компресия на гръбначния мозък степен ≥ 3 .

Компресия на гръбначния мозък поради ЕМХ образувания възниква при 1/96 (1%) трансфузионно независими пациенти с β -таласемия с анамнеза за ЕМХ образувания, получаващ луспатерцепт (плацебо 0%). Този пациент спира лечението поради компресия на гръбначния мозък степен 4. Вижте точка 4.4.

Травматична фрактура

Травматична фрактура възниква при 1 пациент (0,4%) с трансфузионно зависима β -таласемия, получаващ луспатерцепт (плацебо 0%).

Травматична фрактура възниква при 8 (8,3%) трансфузионно независими пациенти с β -таласемия, получаващи луспатерцепт (плацебо 2%), като събития степен ≥ 3 се съобщават за 4 пациенти (4,2%), лекувани с луспатерцепт, и за 1 пациент (2%), получаващ плацебо.

Имуногенност

В клинични проучвания при МДС анализът на 395 пациенти с МДС, лекувани с луспатерцепт и оценени за наличие на анти-луспатерцепт антитела, показва, че 36 (9,1%) пациенти с МДС са дали положителна проба за появили се в хода на лечението анти-луспатерцепт антитела, включително 18 (4,6%) пациенти с МДС, които са имали неутрализиращи антитела срещу луспатерцепт.

В клинични проучвания при трансфузионно зависима и трансфузионно независима β -таласемия анализът на 380 пациенти с β -таласемия, лекувани с луспатерцепт и оценени за наличие на анти-луспатерцепт антитела, показва, че 7 (1,84%) от пациентите са дали положителна проба за появили се в хода на лечението анти-луспатерцепт антитела, включително 5 (1,3%) пациенти, които са имали неутрализиращи антитела срещу луспатерцепт.

Серумната концентрация на луспатерцепт показва тенденция към намаляване в присъствието на анти-луспатерцепт антитела. Не са съобщени тежки системни реакции на свръхчувствителност при пациенти с анти-луспатерцепт антитела. Не е установена връзка между реакциите на свръхчувствителност или реакциите на мястото на инжектиране и наличието на анти-луспатерцепт антитела. Има по-голяма вероятност пациенти с появили се в хода на лечението анти-луспатерцепт антитела да съобщават сериозно появяло се в хода на лечението нежелано събитие (69,4% [25/36] при пациентите, положителни за анти-луспатерцепт антитела, *сnp.* 45,7% [164/359] при пациентите, отрицателни за анти-луспатерцепт антитела), или появяло се в хода на лечението нежелано събитие степен 3 или 4 (77,8% [28/36] при пациентите, положителни за анти-луспатерцепт антитела, *сnp.* 56,8% [204/359] при пациентите, отрицателни за анти-луспатерцепт антитела) в сравнение с пациентите без анти-луспатерцепт антитела в групата с трансфузионна зависимост и МДС.

Други специални популации

Пациенти с МДС без пръстеновидни сидеробласти (ring sideroblast, RS-)

Има по-голяма вероятност RS- пациентите да получат сериозни нежелани събития, появили се в хода на лечението нежелани събития степен 5, нежелани събития, водещи до преустановяване на лекарството или намаляване на дозата, в сравнение с пациентите с пръстеновидни сидеробласти (RS+). В проучването ACE-536-MDS-002 RS- пациентите имат по-голяма честота на някои нежелани реакции в сравнение с RS+ пациентите и в двете рамена на лечение. Когато се сравняват подгрупите с RS в рамото на луспатерцепт, астения, гадене, повръщане, диспнея, кашлица, тромбоемболични събития, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза и тромбоцитопения възникват по-често в RS- подгрупата.

Пациенти с МДС с мутационен статус SF3B1 немутирал

Има по-голяма вероятност пациентите с мутационен статус SF3B1 немутирал да получат появили се в хода на лечението сериозни нежелани събития степен 3 или 4, сериозни нежелани събития, появили се в хода на лечението нежелани събития степен 5, нежелани събития, водещи до преустановяване на лекарството, намаляване на дозата, а също и прекъсване на дозата в сравнение с пациенти с мутационен статус SF3B1 мутирал. Известните нежелани реакции с честота $\geq 3\%$ по-висока в рамото на луспатерцепт в подгрупата SF3B1 немутирал включват повръщане, диспнея и хипертония.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането с луспатерцепт може да доведе до повишаване на стойностите на Hb над желаното ниво. В случай на предозиране лечението с луспатерцепт трябва да се отложи, докато Hb стане ≤ 11 g/dl.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA06.

Механизъм на действие

Луспатерцепт – средство, стимулиращо съзряването на еритроидните клетки, е рекомбинантен фузионен белтък, който свързва избрани лиганди на суперсемейството на трансформирания растежния фактор- β (TGF- β). Чрез свързване към специфични ендогенни лиганди (например GDF-11, активин B) луспатерцепт инхибира Smad2/3 сигнализацията, което води до еритроидно съзряване чрез разпространение и диференциация на еритроидни прекурсори (нормобласти) в късен стадий в костния мозък, като така се възстановява ефективната еритропоеза. Smad2/3 сигнализацията е неестествено висока при модели на заболяването, характеризиращи се с неефективна еритропоеза, т.е. МДС и β -таласемия, както и в костния мозък на пациенти с МДС.

Соматични мутации при пациенти с МДС

Луспатерцепт показва клинична полза и по-добри резултати спрямо епоетин алфа при множество геномни мутации, които се наблюдават често при МДС с нисък риск, с изключение на мутациите на гена CBL.

Клинична ефикасност и безопасност

- *Миелодиспластични синдроми*

Ефикасността и безопасността на луспатерцепт са оценени в многоцентрово, рандомизирано, открито, активно-контролирано фаза 3 проучване COMMANDS (ACE-536-MDS-002), сравняващо луспатерцепт *спрямо* епоетин алфа при пациенти с анемия, дължаща се на МДС с много нисък, нисък или среден риск според Ревизираната международна прогностична система за оценка (International Prognostic Scoring System-

Revised, IPSS-R), или с миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия, които имат пръстеновидни сидеробласти и тромбоцитоза (MDS/MPN RS-T) при пациенти, на които не са прилагани ESA (с ендогенни нива на sEPO < 500 U/l), изискващи трансфузии на червени кръвни клетки. За да бъдат допустими, от пациентите се изисква да са получавали от 2 до 6 RBC единици/8 седмици, потвърдени за минимум 8 седмици непосредствено преди рандомизацията. Пациентите с МДС с делеция 5q (del5q) са изключени от проучването.

Пациентите са лекувани в продължение на поне 24 седмици, освен ако даден пациент не получи неприемливи токсичности, не оттегли съгласието си или не отговаря на други критерии за преустановяване на лечението. Лечението продължава след седмица 24 при наличие на клинична полза (определена като намаляване на трансфузията с ≥ 2 pRBC единици/8 седмици в сравнение с изходното ниво) и липса на прогресия на заболяването. На базата на резултатите от тези оценки пациентите или преустановяват лечението и влизат в периода на проследяване след лечението, или продължават открито лечение (с луспATERCEPT или еПОЕТИН АЛФА), докато горните критерии продължават да са налице или докато пациентът не получи неприемливи токсичности, оттегли съгласието си или отговаря на други критерии за преустановяване.

Общо 363 пациенти са рандомизирани да получават подкожно луспATERCEPT (N = 182) или еПОЕТИН АЛФА (N = 181) в доза съответно 1 mg/kg на всеки 3 седмици или 450 U/kg всяка седмица. Рандомизацията е стратифицирана според нуждата от трансфузии на RBC, RS статуса и нивото на ендогенния серумен еритропоетин (endogenous serum erythropoietin, sEPO) на изходно ниво. Допускат се две повишения на дозовото ниво за луспATERCEPT (до 1,33 mg/kg и до 1,75 mg/kg). Дозите се запазват и впоследствие понижават при нежелани реакции, понижават се, ако хемоглобинът се увеличи с ≥ 2 g/dl от предишния цикъл, и се запазват, ако хемоглобинът преди приложение на дозата е ≥ 12 g/dl. Всички пациенти получават най-добра поддържаща грижа (best supportive care, BSC), което включва трансфузии на RBC, прилагане на антибиотична, противовирусна и противогъбична терапия, както и хранителни добавки при необходимост. BSC за това проучване изключва употребата на ESA извън лечението в проучването. Основните характеристики на заболяването на изходното ниво при пациенти с МДС в проучване ACE-536-MDS-001 са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Демографски данни и характеристики на заболяването на изходното ниво при пациенти с МДС в ACE-536-MDS-002

	ЛуспATERCEPT (N = 182)	ЕПОЕТИН АЛФА (N = 181)
Демографски данни		
Възраст^a (години) Медиана (мин., макс.)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Възрастови групи, n (%)		
≤64 години	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 години	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Пол, n (%)		
Мъже	109 (59,9)	92 (50,8)
Жени	73 (40,1)	89 (49,2)
Раса, n (%)		
Азиатци	19 (10,4)	25 (13,8)
Чернокожи	2 (1,1)	0
Бели	146 (80,2)	143 (79)
Не са събрани или съобщени данни	15 (8,2)	13 (7,2)
Характеристики на заболяването		

	Луспатерцент (N = 182)	Епоетин алфа (N = 181)
Нb (g/dl), n (%)^б Медиана (мин., макс.)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Време от първоначалната диагноза на МДС (месеци)^в Медиана	7,97	5,13
Групи според серумния ЕРО (U/L), n (%)^г ≤ 200 > 200 Медиана на серумния ЕРО	145 (79,7) 37 (20,3) 77,245	144 (79,6) 37 (20,4) 85,370
Серумен феритин (μg/l) Медиана (мин., макс.)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Нужда от трансфузии на изходно ниво / 8 седмици^д (pRBC единици), n (%) < 4 единици ≥ 4 единици	118 (64,8) 64 (35,2)	111 (61,3) 70 (38,7)
Класификация на МДС на СЗО 2016 на изходното ниво, n (%) MDS-SLD MDS-MLD MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD MDS/MPN-RS-T Липсва	1 (0,5) 50 (27,5) 2 (1,1) 127 (69,8) 2 (1,1) 0	4 (2,2) 47 (26,0) 6 (3,3) 118 (65,2) 5 (2,8) 1 (0,6)
Рискова група според класификацията по IPSS-R, n (%) Много нисък риск Нисък риск Среден риск Друго / липсва	16 (8,8) 130 (71,4) 34 (18,7) 2 (1,1)	17 (9,4) 133 (73,5) 29 (16,0) 2 (1,1)
Статус по отношение на пръстеновидни сидеробласти (според критериите на СЗО), n (%) RS+ RS- Липсва	133 (73,1) 49 (26,9) 0	130 (71,8) 50 (27,6) 1 (0,6)
Статус по отношение на мутацията на SF3B1, n (%) Мутирал Немутирал Липсва	114 (62,6) 65 (35,7) 3 (1,6)	101 (55,8) 72 (39,8) 8 (4,4)

Hb = хемоглобин; IPSSR = Международна прогнозна система за оценка-ревизирана (International Prognostic Scoring System-Revised); MDS-SLD = МДС с еднолинейна дисплазия; MDS-MLD = МДС с многолинейна дисплазия; MDS-RS-SLD = МДС с пръстеновидни сидеробласти с еднолинейна дисплазия; MDS-RS-MLD = МДС с пръстеновидни сидеробласти с многолинейна дисплазия; MDS/MPN-RS-T = миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазии с пръстеновидни сидеробласти и тромбоцитоза; RS+ = с пръстеновидни сидеробласти; RS- = без пръстеновидни сидеробласти; SF3B1 = сплайсинг фактор 3В на субединица 1А при МДС мутация

^а Възрастта се изчислява въз основа на датата на подписване на информираното съгласие.

^б След прилагане на правилото 14/3-дни (само стойности на Hb, които са измерени поне 14 дни след трансфузия могат да бъдат използвани, освен ако няма друга трансфузия в рамките на 3 дни след оценката на Hb. Ако има трансфузия в рамките на 3 дни след оценката на Hb, ще бъде използвана тази стойност на Hb, независимо че е < 14 дни след предишната трансфузия) стойността на Hb на изходното ниво (ефикасност) се определя като най-ниската стойност на Hb от централната или местна лаборатория или данните за нивото на Hb преди трансфузията, тоест в рамките на 35-те дни преди първата доза от проучваното лекарство, ако са налични.

^в Броят месеци от датата на първоначалната диагноза до датата на информираното съгласие.

^г ЕРО на изходно ниво се определя като най-високата стойност на ЕРО в рамките на 35-те дни, предхождащи първата доза на проучваното лекарство.

^а Събрани в рамките на 8 седмици преди рандомизацията.

Резултатите за ефикасност са обобщени по-долу.

Таблица 9: Резултати за ефикасност при пациенти с МДС в ACE-536-MDS-002

Крайна точка	Луспатерцепт (N = 182)	Епоетин алфа (N = 181)
Първична крайна точка		
• RBC-TI за 12 седмици със свързано едновременно средно повишение на Hb от $\geq 1,5$ g/dl (Седмици 1-24)		
Брой на респондерите (честота на отговор %) (95% ДИ)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Обща разлика в риска (95% ДИ) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-стойност	< 0,0001	
Съотношение на шансовете (95% ДИ) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Вторични крайни точки		
• Hb-E според IWG ≥ 8 седмици (Седмици 1-24)^b		
Брой на респондерите (честота на отговор %) (95% ДИ)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Обща разлика в риска (95% ДИ) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-стойност	< 0,0001	
Съотношение на шансовете (95% ДИ) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI for 24 седмици (Седмици 1-24)		
Брой на респондерите (честота на отговор %) (95% ДИ)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Обща разлика в риска (95% ДИ) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-стойност	0,0003	
Съотношение на шансовете (95% ДИ) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI for ≥ 24 седмици (Седмици 1-48)		
Брой на респондерите (честота на отговор %) (95% ДИ)	163 (52,8; 68,3)	167 (32,1; 47,4)
Обща разлика в риска (95% ДИ) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-стойност	p < 0,0001 ^c	
Съотношение на шансовете (95% ДИ) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = хемоглобин; RBC = трансфузия на червени кръвни клетки

^а На базата на CMH тест, стратифициран според нуждата от трансфузии на RBC на изходно ниво (< 4, ≥ 4 pRBC единици), RS статус (RS+, RS-) и ниво на sEPO (≤ 200 , > 200 U/l). Представена е 1-странна р-стойност.

⁶ HI-E = хематологично подобрение – еритроид. Процентът пациенти, отговарящи на критериите за HI-E съгласно критериите на Международната работна група (International Working Group, IWG) от 2006 г., поддържан в продължение на период от 56 поредни дни по време на посочения период на лечение. При пациенти с нужда от трансфузии на RBC на изходното ниво ≥ 4 единици/8 седмици HI-E се определя като намаляване на трансфузиите на RBC с поне 4 единици/8 седмици. При пациенти с нужда от трансфузии на RBC на изходното ниво < 4 единици/8 седмици HI-E се определя като средно повишение на Hb $\geq 1,5$ g/dl за 8 седмици в отсъствието на трансфузии на RBC.

⁸ Номинална р-стойност

Ефектът от лечението с луспатерцепт върху RBC-TI ≥ 12 седмици и повишението на Hb от $\geq 1,5$ g/dl е по-голям отколкото при епоетин алфа за всички клинично значими демографски данни и повечето подгрупи на характеристиките на заболяването с изключение на пациенти без пръстеновидни сидеробласти, където ефектът от лечението с луспатерцепт е сравним с епоетин алфа.

- *Миелодиспластични синдроми при пациенти с рефрактерност или с непоносимост към ESA*

Ефикасността и безопасността на луспатерцепт са оценени във фаза 3 многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване MEDALIST (ACE-536-MDS-001) при възрастни пациенти с анемия, изискваща трансфузии на RBC (≥ 2 единици/8 седмици) поради много ниско-, ниско- или среднорисков МДС според IPSS-R, които имат пръстеновидни сидеробласти ($\geq 15\%$). Пациенти с МДС с del5q или без пръстеновидни сидеробласти (RS-) не са включени в проучването. От пациентите се е изисквало да са получавали предишно лечение с ESA с недостатъчен отговор, да не са подходящи за лечение с ESA (определени като малко вероятно да се повлияят от ESA лечение със серумен еритропоетин (erythropoietin, EPO) > 200 U/l) или да имат непоносимост към лечение с ESA.

Пациентите в двете рамена са лекувани в продължение на 24 седмици и след това са продължили лечението, ако са показали клинична полза и липса на прогресия на заболяването. Проучването е разслепено за анализи, когато всички пациенти са получили поне 48-седмично лечение или са преустановили лечението.

Общо 229 пациенти са рандомизирани да получават луспатерцепт 1 mg/kg (N = 153) или плацебо (N = 76) подкожно на всеки 3 седмици. Общо 128 (83,7%) и 68 (89,5%) от пациентите, получаващи съответно луспатерцепт и плацебо, са завършили 24 седмици на лечение. Общо 78 (51%) и 12 (15,8%) от пациентите, получаващи съответно плацебо и луспатерцепт, са завършили 48 седмици на лечение. Позволено е титриране на дозата до 1,75 mg/kg. Дозата може да бъде отложена или намалена в зависимост от нивото на Hb. Всички пациенти са били подходящи да получават най-добра поддържаща грижа (best supportive care, BSC), което включва трансфузии на RBC, хелатообразуватели, свързващи желязото, прилагане на антибиотична, притововирусна и противовъгъбична терапия, както и хранителни добавки, при необходимост. Основните характеристики на заболяването на изходно ниво при пациенти с МДС в проучване ACE-536-MDS-001 са показани в Таблица 10.

Таблица 10: Демографски данни и характеристики на заболяването на изходното ниво при пациенти с МДС с < 5% бласти в костния мозък в проучване ACE-536-MDS-001

	Луспатерцепт (N = 153)	Плацебо (N = 76)
Демографски данни		
Възраст^a (години) медиана (мин., макс.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Възrastови групи, n (%)		
≤ 64 години	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 години	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Пол, n (%)		
Мъже	94 (61,4)	50 (65,8)
Жени	59 (38,6)	26 (34,2)
Раса, n (%)		
Чернокожи	1 (0,7)	0 (0,0)
Бели	107 (69,9)	51 (67,1)
Не са събрани или съобщени данни	44 (28,8)	24 (31,6%)
Друго	1 (0,7)	1 (1,3)
Характеристики на заболяването		
Групи според серумния ЕРО (U/l)^б, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 до 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Липсват	1 (0,7)	0
Серумен феритин (µg/l) медиана (мин., макс.)	1 089,2 (64, 5 968)	1 122,1 (165, 5 849)
Рискова група според класификацията по IPSS-R, n (%)		
Много нисък риск	18 (11,8)	6 (7,9)
Нисък риск	109 (71,2)	57 (75,0)
Среден риск	25 (16,3)	13 (17,1)
Друго	1 (0,7)	0
Нужда от трансфузии на RBC на изходно ниво/8 седмици^б, n (%)		
≥ 6 единици	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 и < 8 единици	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 и < 12 единици	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 единици	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 единици	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 и < 6 единици	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 единици	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^r (g/dl) Медиана (мин., макс.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Мутирал	149 (92,2)	65 (85,5)
Немутирал	12 (7,8)	10 (13,2)
Липсва	0	1 (1,3)

ЕРО = еритропоетин; Hb = хемоглобин; IPSS-R = Ревизирана международна прогностична система за оценка

^a Възрастта се изчислява въз основа на датата на подписване на информираното съгласие.

^б ЕРО на изходно ниво се определя като най-високата стойност на ЕРО в рамките на 35 дни от първата доза на проучваното лекарство.

^в Събрани в рамките на 16 седмици преди рандомизацията.

^г Hb на изходно ниво се определя като последната стойност, отчетена на или преди датата на първата доза от изследователския продукт (ИП). След прилагане на правилото 14/3 дни, Hb на изходно ниво се определя като най-ниската стойност на Hb, получена в рамките на 35 дни от или преди първата доза на ИП.

Резултатите за ефикасност са обобщени по-долу.

Таблица 11: Резултати за ефикасност при пациенти с МДС в проучване ACE-536-MDS-001

Крайна точка	Луспатерцепт (N = 153)	Плацебо (N = 76)
Първична крайна точка		
• RBC-TI ≥ 8 седмици (Седмици 1-24) Брой на респондерите (честота на отговор %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Обща разлика в риска въз основа на честотата на отговор (95% ДИ)	24,56 (14,48; 34,64)	
Съотношение на шансовете (95% ДИ) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-стойност ^a	< 0,0001	
Вторични крайни точки		
• RBC-TI ≥ 12 седмици (Седмици 1-24) Брой на респондерите (честота на отговор %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Обща разлика в риска въз основа на честотата на отговор (95% ДИ)	20,00 (10,92; 29,08)	
Съотношение на шансовете (95% ДИ) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-стойност ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 седмици (Седмици 1-48) Брой на респондерите (честота на отговор %) ^б	51 (33,3)	9 (11,8)
• Обща разлика в риска въз основа на честотата на отговор (95% ДИ)	21,37 (11,23; 31,51)	
Съотношение на шансовете (95% ДИ) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-стойност ^a	0,0003	
Честота на трансфузии^в		
• Седмици 1-24 Честота на трансфузиите за интервала (95% ДИ)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Относителен риск <i>сnp.</i> плацебо	0,68 (0,58; 0,80)	
• Седмици 25-48 Честота на трансфузиите за интервала (95% ДИ)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Относителен риск <i>сnp.</i> плацебо	0,72 (0,60; 0,86)	

Крайна точка	Луспатерцепт (N = 153)	Плацебо (N = 76)
RBC трансфузионни единици^b		
• Седмици 1-24		
Нужда от трансфузии на изходно ниво < 6 единици/8 седмици		
Средна LS стойност (SE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
95% ДИ за средната LS стойност	6,0; 8,3	11,1; 14,4
Разлика в средната LS стойност (SE) (луспатерцепт <i>спр.</i> плацебо)	-5,6 (1,01)	
95% ДИ за разликата в средната LS стойност	-7,6; -3,6	
Нужда от трансфузии на изходно ниво ≥ 6 единици/8 седмици		
Средна LS стойност (SE)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
95% ДИ за средната LS стойност	17,1; 20,8	21,1; 26,4
Разлика в средната LS стойност (SE) (луспатерцепт <i>спр.</i> плацебо)	-4,8 (1,62)	
95% ДИ за разликата в средната LS стойност	-8,0; -1,6	
• Седмици 25-48		
Нужда от трансфузии на изходно ниво < 6 единици/8 седмици		
Средна LS стойност (SE)	7,5 (0,57)	11,8 (0,82)
95% ДИ за средната LS стойност	6,3; 8,6	10,1; 13,4
Разлика в средната LS стойност (SE) (луспатерцепт <i>спр.</i> плацебо)	-4,3 (1,00)	
95% ДИ за разликата в средната LS стойност	-6,3; -2,3	
Нужда от трансфузии на изходно ниво ≥ 6 единици/8 седмици		
Средна LS стойност (SE)	19,6 (1,13)	22,9 (1,60)
95% ДИ за средната LS стойност	17,4; 21,9	19,7; 26,0
Разлика в средната LS стойност (SE) (луспатерцепт <i>спр.</i> плацебо)	-3,3 (1,96)	
95% ДИ за разликата в средната LS стойност	-7,1; 0,6	

RBC-TI: Независимост от трансфузия на RBC; ДИ: доверителен интервал; CMH = *Cochran-Mantel-Haenszel*

^a CMH тест, стратифициран за средна нужда от трансфузии на изходно ниво (≥ 6 единици *спр.* < 6 единици за 8 седмици) и скор по IPSS-R на изходно ниво (много нисък или нисък *спр.* среден).

^b След визитата за оценка на заболяването на седмица 25, пациентите, които вече нямат полза, прекратяват лечението; няколко пациенти на плацебо имат принос към данните за оценка в по-късната времева точка в сравнение с луспатерцепт (съответно N = 12 *спр.* N = 78).

^c *Post hoc* анализ, при който се използва приписване на данни на изходно ниво.

Ефект от лечението в полза на луспатерцепт спрямо плацебо е наблюдаван в повечето подгрупи, анализирани с използване на независимостта от трансфузия ≥ 12 седмици (през седмица 1 до седмица 24), включително при пациенти с високо ендегенен ЕРО на изходно ниво (200-500 U/l) (23,3% *спр.* 0%, експлораторен анализ).

Има само ограничени данни за групата с нужда от трансфузии ≥ 8 единици/8 седмици. Безопасността и ефикасността при пациенти с нужда от трансфузии > 12 единици/8 седмици не са установени.

Таблица 12: Резултати за ефикасност от експлораторния анализ при пациенти с МДС в проучване ACE-536-MDS-001

Крайна точка	Луспатерцепт (N = 153)	Плацебо (N = 76)
mHI-E^a		
• Седмици 1-24		
Брой на респондерите (честота на отговор %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95% ДИ)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Намаляване на трансфузията на RBC с 4 единици/8 седмици, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Средно повишение на Hb с $\geq 1,5$ g/dl за 8 седмици, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Седмици 1-48		
Брой на респондерите (честота на отговор %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95% ДИ)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Намаляване на трансфузията на RBC с 4 единици/8 седмици, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Средно повишение на Hb с $\geq 1,5$ g/dl за 8 седмици, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Средна промяна от изходно ниво в средните серумни нива на феритин с приписване на данни според изходното ниво (ITT популация)		
Средна промяна от изходното ниво в средните серумни нива на феритин, осреднени за Седмици 9 до 24 ($\mu\text{g/l}$) ⁶		
Средна LS стойност (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95% ДИ за средната LS стойност	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Сравнение на лечението (луспатерцепт <i>сnp.</i> плацебо)^b		
Разлика в средната LS стойност (SE)	-180,1 (65,81)	
95% ДИ за разликата в средната LS стойност	-309,8; -50,4	

Hb = хемоглобин

^a mHI-E = модифицирано хематологично подобрение – еритроид. Процентът пациенти, отговарящи на критериите за HI-E съгласно критериите на Международната работна група (International Working Group, IWG) от 2006 г., поддържан в продължение на период от 56 поредни дни по време на посочения период на лечение. За пациенти с нужда от трансфузии на RBC на изходното ниво ≥ 4 единици/8 седмици mHI-E се определя като намаляване на трансфузията на RBC с поне 4 единици/8 седмици. При пациенти с нужда от трансфузии на RBC на изходното ниво < 4 единици/8 седмици, mHI-E се определя като средно повишение на Hb с $\geq 1,5$ g/dl за 8 седмици в отсъствието на трансфузии на RBC.

⁶ Ако пациент няма стойност за серумния феритин в рамките на посочения интервал от време след изходното ниво, данните за серумния феритин са приписани от стойността на изходното ниво.

^b Използван е ковариационен анализ за сравнение на разликата в резултата от лечението между двете групи (включително номинална p-стойност), с използване на промяната в серумния феритин като зависима променлива, лечебната група (2 нива) като фактор и стойността на серумния феритин на изходно ниво като ковариата, стратифицирани по средна нужда от трансфузия на RBC на изходно ниво (≥ 6 единици *сnp.* < 6 единици RBC за 8 седмици) и скор по IPSS-R на изходно ниво (много нисък или нисък *сnp.* среден).

Медианата на продължителността на най-дългия период с независимост от трансфузия на RBC (RBC Transfusion Independent, RBC-TI) сред респондерите в рамото на лечение с луспатерцепт е 30,6 седмици.

Общо 62,1% (36/58) от респондерите, на лечение с луспатерцепт, които са постигнали RBC-TI ≥ 8 седмици в периода от Седмици 1-24, са имали 2 или повече епизода на RBC-TI по време на анализа.

- *Трансфузионно зависима β -таласемия*

Ефикасността и безопасността на луспатерцепт са оценени във фаза 3 многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) при възрастни пациенти с анемия, свързана с трансфузионно зависима β -таласемия, нуждаещи се от трансфузии на RBC (6-20 RBC единици/24 седмици), без да имат период без трансфузии > 35 дни през това време.

Пациентите в двете рамена на луспатерцепт и плацебо са лекувани в продължение на поне 48 седмици и до 96 седмици. След разслепяване, пациентите, приемали плацебо, е можело да преминат на лечение с луспатерцепт.

Общо 336 възрастни пациенти са рандомизирани да получават луспатерцепт 1 mg/kg (N = 224) или плацебо (N = 112) подкожно на всеки 3 седмици. Разрешено е титриране на дозата до 1,25 mg/kg. Дозата може да бъде отложена или намалена в зависимост от нивото на Hb. Всички пациенти са били подходящи да получават BSC, което включва трансфузии на RBC, хелатообразуватели, свързващи желязото, прилагане на антибиотична, противовирусна и противогъбична терапия, както и хранителни добавки, при необходимост. Проучването изключва пациенти с Hb S/ β -таласемия или алфа (α)-таласемия, или с увреждане на важни органи (чернодробно заболяване, сърдечно заболяване, белодробно заболяване, бъбречна недостатъчност). Пациенти със скорошна ДВТ или инсулт, или скорошна употреба на ESA, имunosупресивна терапия или терапия с хидроксурея също са изключени. Основните характеристики на заболяването на изходното ниво при β -таласемия в проучване ACE-536-B-THAL-001 са показани в Таблица 13.

Таблица 13: Демографски данни и характеристики на заболяването на изходното ниво при пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия в проучване ACE-536-B-THAL-001

	Луспатерцепт (N = 224)	Плацебо (N = 112)
Демографски данни		
Възраст (години) Медиана (мин., макс.)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Възrastови групи, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 до ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Пол, n (%)		
Мъже	92 (41,1)	49 (43,8)
Жени	132 (58,9)	63 (56,3)
Раса, n (%)		
Азиатци	81 (36,2)	36 (32,1)
Чернокожи	1 (0,4)	0
Бели	122 (54,5)	60 (53,6)
Не са събрани или съобщени данни	5 (2,2)	5 (4,5)
Друго	15 (6,7)	11 (9,8)

	Луспатерцент (N = 224)	Плацебо (N = 112)
Характеристики на заболяването		
Праг^a на Нв преди трансфузия, при 12-седмично въвеждане (g/dl) Медиана (мин., макс.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Нужда от трансфузии на изходно ниво 12 седмици Медиана (мин., макс.) (единици/12 седмици) (Седмица -12 до Ден 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
β-таласемия – групиране по генни мутации, n (%) β0/β0 Не-β0/β0 Липсват ^a	68 (30,4) 155 (69,2) 1 (0,4)	35 (31,3) 77 (68,8) 0

^a 12-седмичният праг преди трансфузията се определя като средната стойност на всички документиран предтрансфузионни стойности на Нв за даден пациент по време на 12-те седмици преди Цикъл 1, Ден 1.

^b Категорията „Липсват“ включва пациенти в популацията, които не са имали никакъв резултат за посочения параметър.

Проучването е разслепено за анализи, когато всички пациенти са получили поне 48-седмично лечение или са преустановили лечението.

Резултатите за ефикасност са обобщени по-долу.

Таблица 14: Резултати за ефикасност при пациенти с трансфузионно зависима β-таласемия в проучване ACE-536-B-THAL-001

Крайна точка	Луспатерцент (N = 224)	Плацебо (N = 112)
Първична крайна точка		
≥ 33% намаление спрямо изходното ниво на нуждата от трансфузии на RBC, с намаление с поне 2 единици за 12 поредни седмици в сравнение с 12-седмичния интервал преди лечението		
Седмици 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Разлика в съотношенията (95% ДИ) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
р-стойност ^b	< 0,0001	
Вторични крайни точки		
Седмици 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Разлика в съотношенията (95% ДИ) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
р-стойност ^b	< 0,0001	
≥ 50% намаление спрямо изходното ниво на нуждата от трансфузии на RBC, с намаление с поне 2 единици за 12 поредни седмици в сравнение с 12-седмичния интервал преди лечението		
Седмици 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Разлика в съотношенията (95% ДИ) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
р-стойност ^b	0,0402	
Седмици 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Разлика в съотношенията (95% ДИ) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
р-стойност ^b	0,0017	

ДИ: доверителен интервал.

^a Разлика в съотношенията (луспатерцепт + BSC – плацебо + BSC) и 95% ДИ, изчислени от безусловния точен тест.

^b Р-стойност от теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по географски регион.

Изследователски данни

Таблица 15: Резултати за ефикасност от експлораторния анализ при пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия в проучване ACE-536-B-THAL-001

Крайна точка	Луспатерцепт (N = 224)	Плацебо (N = 112)
≥ 33% намаление спрямо изходното ниво на нуждата от трансфузии на RBC, с намаление с поне 2 единици за 12 поредни седмици в сравнение с 12-седмичния интервал преди лечението		
Всеки поредни 12 седмици*	173 (77,2)	39 (34,8)
Разлика в съотношенията (95% ДИ) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Всеки поредни 24 седмици *	116 (51,8)	3 (2,7)
Разлика в съотношенията (95% ДИ) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50% намаление спрямо изходното ниво на нуждата от трансфузии на RBC, с намаление с поне 2 единици за 12 поредни седмици в сравнение с 12-седмичния интервал преди лечението		
Всеки поредни 12 седмици*	112 (50,0)	9 (8,0)
Разлика в съотношенията (95% ДИ) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Всеки поредни 24 седмици*	53 (23,7)	1 (0,9)
Разлика в съотношенията (95% ДИ) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Промяна в средната стойност на най-малките квадрати (LS) спрямо изходното ниво за нуждата от трансфузии (RBC единици/48 седмици)		
Седмици 1 до 48		
Средна LS стойност	-4,69	+1,17
Разлика в средната LS стойност (луспатерцепт-плацебо) (95% ДИ) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Седмици 49 до 96		
Средна LS стойност	-5,43	+1,80
Разлика в средната LS стойност (луспатерцепт-плацебо) (95% ДИ) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = ковариационен анализ; ДИ: доверителен интервал

^a Разлика в съотношенията (луспатерцепт + BSC – плацебо + BSC) и 95% ДИ, изчислени от безусловния точен тест.

^b Оценките са базирани на модел ANCOVA при ковариати за географски региони и нужда от трансфузии на изходно ниво.

* Пациентите на плацебо се оценяват допреди преминаването към луспатерцепт. При текущите анализи на всеки последователен период от 12/24 седмици, рамото на лечение с луспатерцепт не включва пациентите на плацебо, които са преминали към луспатерцепт.

Наблюдавано е намаление на средните серумни нива на феритин от изходното ниво в рамото на луспатерцепт в сравнение с повишение в рамото на плацебо на Седмица 48 (-235,56 $\mu\text{g/l}$ *сnp.* +107,03 $\mu\text{g/l}$ $p = 0,0024$), което води до разлика в лечението по метода на най-малките квадрати от -342,59 $\mu\text{g/l}$ (95% ДИ: -498,30; -186,87).

Общо 85% (147/173) от респондерите с луспатерцепт, които са постигнали поне 33% намаляване на нуждата от трансфузии по време на всеки пореден 12-седмичен интервал, са постигнали отговор 2 или повече пъти по време на анализа.

Трансфузионно независима β -таласемия

Ефикасността и безопасността на луспатерцепт са оценени в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 2 BEYOND

(ACE-536-B-THAL-002) при възрастни пациенти с анемия, свързана с трансфузионно независима β -таласемия (концентрация на Hb ≤ 10 g/dl).

Общо 145 възрастни пациенти, получаващи трансфузии на RBC (0-5 RBC единици през 24-седмичния период преди рандомизацията), с ниво на Hb на изходното ниво $\leq 10,0$ g/dl (дефинирано като средното от най-малко 2 измервания на Hb ≥ 1 през една седмица в рамките на 4 седмици преди рандомизацията) са рандомизирани да получават луспатерцепт (N = 96) или плацебо (N = 49) подкожно на всеки 3 седмици. Пациентите са стратифицирани при рандомизацията въз основа на нивата на техния Hb на изходното ниво и скората на седмична база за съобщения от пациента резултат (patient-reported outcome, PRO), свързан с трансфузионно независима β -таласемия (non-transfusion-dependent β -thalassaemia, NTDT) - (NTDT-PRO) в домейна Умора/Слабост (Tiredness/Weakness, T/W). Допустимо е титриране на дозата до 1,25 mg/kg. Възможно е дозата да бъде отложена или намалена в зависимост от нивото на Hb. Като цяло при 53% от пациентите на луспатерцепт (N = 51) и 92% от пациентите на плацебо (N = 45) дозата е увеличена до 1,25 mg/kg в рамките на 48-седмичния период на лечението. Сред пациентите, получаващи луспатерцепт, 96% са имали експозиция на лекарството в продължение на 6 месеца или повече, а 86% имали експозиция на лекарството в продължение на 12 месеца или повече. Общо 89 (92,7%) пациенти, получаващи луспатерцепт, и 35 (71,4%) пациенти, получаващи плацебо, завършват 48 седмици лечение.

Всички пациенти са подходящи да получават BSC, което включва трансфузии на RBC, хелатообразуватели, свързващи желязото, прилагане на антибиотична, противовирусна и противогъбична терапия, както и хранителни добавки, при необходимост. Позволено е съпътстващо лечение за анемия с трансфузии на кръв по преценка на лекаря при ниски нива на хемоглобина, симптоми, свързани с анемия (напр. хемодинамично или белодробно компрометирани пациенти, изискващи лечение), или коморбидности. Проучването изключва пациенти с Hb S/ β -таласемия или алфа (α)-таласемия или които са имали увреждане на важни органи (чернодробно заболяване, сърдечно заболяване, белодробно заболяване, бъбречна недостатъчност), активен хепатит C или B или HIV. Пациенти със скорошна ДВТ или инсулт или скорошна употреба на ESA, имunosупресивна терапия или терапия с хидроксиурея или които са на продължително лечение с антикоагуланти или имат неконтролирана хипертония също са изключени. Само ограничен брой пациенти с коморбидности, свързани с подлежаща анемия, като пулмонална хипертония, чернодробно и бъбречно заболяване и диабет, са включени в проучването.

Основните характеристики на заболяването на изходното ниво в популацията с намерение за лечение (Intention-To-Treat, ITT) с трансфузионно независима β -таласемия в проучване ACE-536-B-THAL-002 са дадени в Таблица 16.

Таблица 16: Демографски данни и характеристики на заболяването на изходното ниво при пациенти с трансфузионно независима β -таласемия в проучване ACE-536-B-THAL-002

	ITT популация	
	Луспатерцепт (N = 96)	Плацебо (N = 49)
Демографски данни		
Възраст (години) Медиана (мин., макс.)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Пол, n (%) Мъже Жени	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Раса, n (%) Азиатци Бели Други	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Характеристики на заболяването		
Диагноза β-таласемия, n (%) β -таласемия HbE/ β -таласемия β -таласемия в комбинация с α -таласемия	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Изходно ниво на Hb^a (g/dl) Медиана (мин., макс.)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Пациенти с категория средно изходно ниво на Hb^a (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Скор на NTDT-PRO в домейна T/W на изходното ниво^b, n (%) Медиана (мин., макс.)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Скор на NTDT-PRO в домейна T/W на изходното ниво^b категория, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Нужда от трансфузии на изходното ниво (единици/24 седмици) Медиана (мин., макс.)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
Спленектомия, n (%) Да	34 (35,4)	26 (53,1)
LIC при ЯМР (mg/g dw)^b, n Медиана (мин., макс.)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
Обем на слезката при ЯМР (cm³), n Медиана (мин., макс.)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
Употреба на ICT на изходното ниво, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Серумен феритин на изходното ниво ($\mu\text{g/l}$)^f Медиана (мин., макс.)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb = хемоглобин; HbE = хемоглобин E; ICT = желязо хелатираща терапия; LIC = концентрация на желязо в черния дроб (liver iron concentration); макс. = максимум; мин. = минимум; ЯМР = ядрено-магнитен резонанс; NTDT-PRO T/W = скор на седмична база за съобщения от пациента резултат, свързан с трансфузионно независима β -таласемия в домейна за умора и слабост;

^a Средно от поне 2 стойности на Hb, получени от централната лаборатория по време на 28-дневния период на скрининг.

^b Изходното ниво се дефинира като средната стойност от нелипсващи скорове на NTDT-PRO за домейн T/W в рамките на 7 дни преди Доза 1 Ден 1.

^b Стойността на LIC е или стойността, събрана от електронните досиета (Case Report Form, eCRF), или стойността, получена от параметъра T2*, R2* или R2 в зависимост от това какви техники и софтуер са използвани за получаване на ЯМР LIC.

^c Средният серумен феритин на изходното ниво е изчислен по време на 24-те седмици на или преди Доза 1 Ден 1. ICT на изходното ниво е изчислен по време на 24-те седмици на или преди Доза 1 Ден 1.

Резултатите за ефикасност са обобщени по-долу.

Таблица 17: Резултати за ефикасност при пациенти с трансфузионно независима β -таласемия в проучване ACE-536-B-THAL-002

Крайна точка	ITT популация	
	Луспатерцепт (N = 96)	Плацебо (N = 49)
Първична крайна точка Повишение от изходното ниво ≥ 1 g/dl на средния Hb през непрекъснат 12-седмичен интервал (при отсъствие на трансфузии)		
• Седмици 13-24 Честота на отговор ^a , n [(%) (95% ДИ)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-стойност ^b	< 0,0001	

ДИ = доверителен интервал; Hb = хемоглобин

^a Дефинирано като брой пациенти с повишение на Hb ≥ 1 g/dl в отсъствие на трансфузия на RBC в сравнение с изходното ниво (т.е. средното на ≥ 2 измервания на Hb през ≥ 1 седмица в рамките на 4 седмици преди Доза 1 Ден 1).

^b 95%-ият ДИ за честота на отговор (%) е изчислен с точния тест на Clopper-Pearson.

^c Съотношението на шансовете (луспатерцепт *ср.* плацебо) с 95% ДИ и p-стойност са изчислени от теста СМН, стратифициран по категорията на Hb на изходното ниво ($< 8,5$ *ср.* $\geq 8,5$ g/dl) и категорията на скората на NTDT-PRO за домейн T/W на изходното ниво (≥ 3 *ср.* < 3), дефинирани при рандомизацията като ковариати. Бележка: Пациенти с липсващ Hb на Седмици 13-24 са класифицирани като неотговорили при анализа.

Общо 77,1% от пациентите, лекувани с луспатерцепт, имат повишение спрямо изходното ниво ≥ 1 g/dl на средната стойност на Hb през непрекъснат интервал от 12-седмици (при липса на трансфузии) (Седмици 13-24). Този ефект се поддържа при 57,3% от пациентите, които достигат Седмица 144 от лечението.

Педиатрична популация

- **Миелодиспластични синдроми**

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Reblozyl във всички подгрупи на педиатричната популация при миелодиспластични синдроми. (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

- **β -таласемия**

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Reblozyl в една или повече подгрупи на педиатричната популация на възраст над 6 години при β -таласемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци и пациенти луспатерцепт се абсорбира бавно след подкожно приложение, като C_{max} в серума се наблюдава често приблизително 7 дни след прилагане на дозата при всички дозови нива. Популационният фармакокинетичен (ФК) анализ предполага, че абсорбцията на луспатерцепт в кръвообращението е линейна в изследвания дозов диапазон и абсорбцията не се повлиява значително от мястото на

подкожното инжектиране (горната част на ръката, бедрото или корема).
Интериндивидуалната вариабилност на AUC е приблизително 37% при пациенти с β -таласемия и при пациенти с МДС.

Разпределение

При препоръчителните дози средната геометрична стойност на привидния обем на разпределение е 9,56 l при пациенти с МДС и 7,26 l при пациенти с β -таласемия. Малкият обем на разпределение показва, че луспатерцепт е ограничен предимно в извънклетъчните течности, което е в съответствие с голямата му молекулна маса.

Биотрансформация

Очаква се луспатерцепт да се катаболизира до аминокиселини чрез общ процес на разграждане на белтъците.

Елиминиране

Не се очаква луспатерцепт да се екскретира в урината поради голямата му молекулна маса, която е над прага на изключване на гломерулната филтрация. При препоръчителните дози средната геометрична стойност на привидния общ клирънс е 0,47 l/ден при пациенти с МДС и 0,44 l/ден при β -таласемия. Средните геометрични стойности на полуживот в серума са приблизително 14,1 дни при пациенти с МДС и 11 дни при пациенти с β -таласемия.

Линейност/нелинейност

Повишаването на $C_{\max}$ и AUC в серума е приблизително пропорционално на увеличаването на дозата от 0,125 на 1,75 mg/kg. Клирънсът на луспатерцепт е независим от дозата или времето.

Когато се прилага на всеки три седмици, серумната концентрация на луспатерцепт достига стационарно състояние след 3 дози, с коефициент на кумулиране приблизително 1,5.

Повлияване на Hb

При пациенти, получили трансфузия на < 4 единици RBC в рамките на 8 седмици преди проучването, Hb се повишава в рамките на 7 дни от началото на лечението и повишението корелира с времето за постигане на $C_{\max}$ на луспатерцепт. Най-голямо средно увеличение на Hb се наблюдава след първата доза, с допълнителни по-малки увеличения, наблюдавани след последващите дози. Нивата на Hb се връщат към изходната стойност приблизително 6 до 8 седмици от последната доза (0,6 до 1,75 mg/kg). Повишаването на серумната експозиция на луспатерцепт (AUC) е свързано с по-голямо повишаване на Hb при пациенти с МДС с рефрактерност или непоносимост към ESA или с β -таласемия.

При пациенти с трансфузионно независима β -таласемия, които имат нужда от трансфузии на изходно ниво от 0 до 5 единици в рамките на 24 седмици, повишаването на експозицията на луспатерцепт в серума (осреднена по време AUC) се свързва с по-голяма вероятност за постигане на повишение на Hb (≥ 1 g/dl или $\geq 1,5$ g/dl) и по-голяма продължителност на такива повишения на Hb. Серумната концентрация на луспатерцепт при постигане на 50% от максималния стимулиращ ефект върху образуването Hb се изчислява на 7,6 $\mu\text{g/ml}$.

Специални популации

Старческа възраст

Популационният ФК анализ на луспатерцепт включва пациенти на възраст от 27 до 95 и от 18 до 71 години съответно за пациенти с МДС и с β -таласемия, със средна възраст 72,5 години за пациентите с МДС и 33 години за пациентите с β -таласемия. Не е установена клинично значима разлика в AUC или клирънса в различните възрастови групи при пациенти с МДС (≤ 64 , 65-74 и ≥ 75 години) или при пациенти с β -таласемия (18 до 71 години).

Чернодробно увреждане

Популационният ФК анализ на луспатерцепт включва пациенти с нормална чернодробна функция (BIL , ALT и $\text{AST} \leq \text{ГГН}$; $N = 62$ за пациенти с β -таласемия и $N = 311$ за пациенти с МДС), леко чернодробно увреждане ($\text{BIL} > 1 - 1,5 \times \text{ГГН}$ и ALT или $\text{AST} > \text{ГГН}$; $N = 89$ за пациенти с β -таласемия и $N = 126$ за пациенти с МДС), умерено чернодробно увреждане ($\text{BIL} > 1,5 - 3 \times \text{ГГН}$, каквато и да е стойност на ALT или AST ; $N = 157$ за пациенти с β -таласемия и $N = 32$ за пациенти с МДС), или тежко чернодробно увреждане ($\text{BIL} > 3 \times \text{ГГН}$, каквато и да е стойност на ALT или AST ; $N = 73$ за пациенти с β -таласемия и $N = 1$ за пациенти с МДС), както е определено по критериите за чернодробна дисфункция на Националния онкологичен институт (*National Cancer Institute*) на САЩ. Не са наблюдавани ефекти на категориите по отношение на чернодробната функция, повишените чернодробни ензими (ALT или AST , до $3 \times \text{ГГН}$) и повишения общ BIL ($4 - 246 \mu\text{mol/l}$) върху клирънса на луспатерцепт. Не е установена клинично значима разлика при средните C_{max} и AUC в стационарно състояние сред групите по отношение на чернодробната функция. ФК данните са недостатъчни при пациенти с чернодробни ензими (ALT или AST) $\geq 3 \times \text{ГГН}$. Няма налични ФК данни за пациентите с чернодробна цироза (клас А, В и С по Child-Pugh), тъй като не е провеждано специално проучване.

Бъбречно увреждане

Популационният ФК анализ на луспатерцепт включва пациенти с нормална бъбречна функция (индивидуална $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$; $N = 302$ за пациенти с β -таласемия и $N = 169$ за пациенти с МДС), леко бъбречно увреждане (индивидуална eGFR 60 до 89 ml/min ; $N = 74$ за пациенти с β -таласемия и $N = 204$ за пациенти с МДС) или умерено бъбречно увреждане (индивидуална eGFR 30 до 59 ml/min ; $N = 4$ за пациенти с β -таласемия и $N = 88$ за пациенти с МДС), дефинирано от формулата за промяна на диетата при бъбречно заболяване (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD). Серумната експозиция на луспатерцепт в стационарно състояние (AUC) е от 24% до 41% по-висока при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция по отношение на бъбречната функция. ФК данните за пациенти с тежко бъбречно увреждане (индивидуална $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) или терминално бъбречно заболяване са недостатъчни.

Други присъщи фактори

Следните популационни характеристики нямат клинично значим ефект върху AUC или клирънса на луспатерцепт: пол и раса (азиатци *срп.* бели).

Следните изходни характеристики на заболяването нямат клинично значим ефект върху клирънса на луспатерцепт: серумно ниво на еритропоетин ($2,4 - 1\,680 \text{ U/l}$ за пациенти с β -таласемия и $7,80 - 2\,920 \text{ U/l}$ за пациенти с МДС), нужда от трансфузии на RBC ($0 - 43,4$ единици/24 седмици), пръстеновидни сидеробласти при МДС, β -таласемия генотип (β^0/β^0 *срп.* (не- β^0/β^0) и спленектомия.

Обемът на разпределение и клирънсът на луспатерцепт се увеличават с увеличаване на телесното тегло ($33 - 124 \text{ kg}$) в подкрепа на базираната на телесното тегло схема на прилагане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при приложение на единична доза и при многократно прилагане

След многократно прилагане на луспатерцепт при плъхове токсичността включва: мембранопротропративен гломерулонефрит; конгестия, некроза и/или минерализация на надбъбречните жлези; хепатоцелуларна вакуолизация и некроза; минерализация на жлезистия стомах и намалено тегло на сърцето и белите дробове без свързани хистологични находки. В няколко проучвания при плъхове и зайци е отбелязано клинично наблюдение на подути задни крайници/лапи (включително проучвания за ювенилна и репродуктивна токсичност). При един млад плъх това корелира хистопатологично с ново костообразуване, фиброза и възпаление. Мембранопротропративен гломерулонефрит е наблюдаван и при маймуни. Допълнителните прояви на токсичност при маймуни включват: съдова дегенерация и възпалителни инфилтрати в хороидния плексус.

В 6-месечното проучване за токсичност - най-продължителното проучване при маймуни, нивото, при което не се наблюдават неблагоприятни ефекти (no-observed-adverse-effect level, NOAEL), е 0,3 mg/kg (0,3 пъти клинична експозиция при 1,75 mg/kg на всеки 3 седмици). При плъхове не е установено NOAEL и най-ниското ниво, при което се наблюдават неблагоприятни ефекти (lowest-observed-adverse-effect-level, LOAEL) в 3-месечното проучване при плъхове е 1 mg/kg (0,9 пъти клинична експозиция при 1,75 mg/kg на всеки 3 седмици).

Канцерогенеза и мутагенеза

Не са провеждани проучвания нито за канцерогенност, нито за мутагенност с луспатерцепт. Хематологични злокачествени изменения са наблюдавани при 3 от 44 плъха, изследвани в групата на най-високата доза (10 mg/kg) в дефинитивното проучване за ювенилна токсичност. Възникването на тези тумори при млади животни е необичайно и не може да се изключи връзката с лечението с луспатерцепт. При доза 10 mg/kg, при която са наблюдавани тумори, експозицията представлява експозиция, приблизително 4 пъти по-голяма от изчислената експозиция при клинична доза от 1,75 mg/kg на всеки три седмици.

Не са наблюдавани други протропративни или пренеопластични лезии, които може да се отдадат на луспатерцепт, при други видове в други неклинични проучвания за безопасност, проведени с луспатерцепт, включително 6-месечното проучване при маймуни.

Фертилитет

При изследване за фертилитета при плъхове, приложението на луспатерцепт при женски животни, при дози, по-високи от препоръчителната понастоящем най-висока доза при хора, намалява средния брой на жълтите тела (corpora lutea), имплантациите и жизнеспособните ембриони. Такива ефекти не са наблюдавани, когато експозицията при животните е 1,5 пъти по-висока от клиничната експозиция. Ефектите върху фертилитета при женски плъхове са обратими след 14-седмичен период на възстановяване.

Приложението на луспатерцепт при мъжки плъхове, при дози, по-високи от препоръчителната понастоящем най-висока доза при хора, не оказва неблагоприятен ефект върху мъжките репродуктивни органи или способността им да се чифтосват и произвеждат жизнеспособни ембриони. Най-високата доза, изследвана при мъжки плъхове, е дала експозиция приблизително 7 пъти над клиничната експозиция.

Ембриофетално развитие (ЕФР)

Токсикологични проучвания за ембриофеталното развитие (проучвания за установяване на граници и дефинитивни проучвания) са проведени при бременни плъхове и зайци. При дефинитивните проучвания, дози до 30 mg/kg или 40 mg/kg всяка седмица са приложени два пъти по време на периода на органогенезата. Луспатерцепт е селективно токсичен за развитието (майка-незасегната; фетус-засегнат) при плъхове и токсичен за майката и развитието на фетуса (майка и фетус-засегнати) при зайци. Наблюдавани са ембриофетални ефекти и при двата вида и те включват намаляване на броя живи фетуси и на телесното тегло на фетусите, както и увеличаване на резорбциите, постимплантационната загуба и скелетните вариации и, при фетуси на зайци, малформации на ребрата и прешлените. И при двата вида ефектите на луспатерцепт са наблюдавани в проучванията за ЕФР при най-ниска изследвана доза 5 mg/kg, което съответства на изчислена експозиция при плъхове и зайци съответно приблизително 2,7 и 5,5 пъти по-голяма от измерената клинична експозиция.

Пре- и постнатално развитие

В едно проучване за пре- и постнаталното развитие при дозови нива 3, 10 или 30 mg/kg, прилагани веднъж на всеки 2 седмици от гестационен ден (ГД) 6 до постнатален ден (ПНД) 20, неблагоприятните находки при всички дози включват по-ниско телесно тегло на малките от поколение F₁ и при двата пола при раждането, по време на лактацията и след отбиването (ПНД 28); по-ниско телесно тегло през ранния период преди чифтосване (Седмици 1 и 2) при женските от F₁ (неблагоприятни само при 30 mg/kg) и по-ниско телесно тегло при мъжките от F₁ по време на периодите преди, по време на и след чифтосване; и микроскопски находки в бъбреците при малките от F₁. Освен това находки, които не са сериозни, включват забавено полово съзряване при мъжките при доза от 10 и 30 mg/kg. Забавянето на растежа и неблагоприятните находки в бъбреците при поколение F₁ изключват установяването на NOAEL при F₁ по отношение на обща токсичност и токсичност за развитието. Въпреки това няма ефект върху поведенческите индекси, параметрите на фертилитета или репродукцията при никое дозово ниво и при двата пола, поради което се счита, че NOAEL по отношение на поведенческите оценки, фертилитета и репродуктивната функция при животните от поколение F₁ е дозата 30 mg/kg. Луспатерцепт преминава през плацентата на бременните плъхове и зайци и се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

Ювенилна токсичност

В проучване при ювенилни плъхове луспатерцепт е прилаган от постнатален ден (ПНД) 7 до ПНД 91 при 0, 1, 3 или 10 mg/kg. Много от находките, наблюдавани при проучванията за токсичност при многократно прилагане при възрастни плъхове, са били повторени при ювенилните плъхове. Тези находки включват гломерулонефрит в бъбреците, хеморагия/конгестия, некроза и минерализация на надбъбречните жлези, минерализация на лигавицата на стомаха, по-ниско тегло на сърцето и подути задни крайници/лапи. Свързаните с луспатерцепт находки, характерни за полово незрелите плъхове включват тубулна атрофия/хипоплазия на вътрешната бъбречна медула, удължаване на средната възраст на полово съзряване при мъжките, ефекти върху репродуктивната способност (по-нисък индекс на чифтосване) и незначително намаляване на костната минерална плътност както при мъжките, така и при женските плъхове. Ефектите върху репродуктивната способност са наблюдавани след период на възстановяване, по-голям от 3 месеца, което предполага постоянен ефект. Въпреки че не е провеждано проучване за обратимост на тубулната атрофия/хипоплазия се счита, че тези ефекти също са необратими. Нежеланите ефекти, свързани с бъбреците и репродуктивната система, са наблюдавани при клинично значими нива на експозиция, както и при най-ниската изпитвана доза, така че не е установен NOAEL. В допълнение, хематологични злокачествени изменения са наблюдавани при 3 от 44 плъха, изследвани в групата на най-

високата доза (10 mg/kg). Всички тези находки се разглеждат като потенциални рискове за педиатричните пациенти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат (E330)
Натриев цитрат (E331)
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

5 години

След реконституиране

Когато се съхранява в оригиналната опаковка, химична и физична стабилност на реконструирания лекарствен продукт в периода на използване е доказана до 8 часа при стайна температура ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) или до 24 часа при $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават 24 часа при температура $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Да не се замразява реконструираният разтвор.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Reblozyl 25 mg прах за инжекционен разтвор

3 ml флакон от стъкло тип I с хидрофобно вътрешно покритие, затворен с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с жълто полипропиленово отчупващо се капаче.

Reblozyl 75 mg прах за инжекционен разтвор

3 ml флакон от стъкло тип I с хидрофобно вътрешно покритие, затворен с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с оранжево полипропиленово отчупващо се капаче.

Вид опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Reblozyl трябва да се реконституира внимателно преди приложение. Да се избягва енергично разклащане.

Реконструирание на продукта

Reblozyl се предлага като лиофилизиран прах за реконституиране преди употреба. При реконституиране на Reblozyl трябва да се използва само вода за инжекции.

Трябва да се реконструира съответният брой флакони Reblozyl, за да се постигне желаната доза. За да се осигури точна доза, трябва да се използва подходящо градуирана спринцовка.

За реконструирание трябва да се следват следните стъпки:

1. Махнете цветното капаче от флакона и избършете горната част с напоена със спирт кърпичка.

2. Reblozyl 25 mg прах за инжекционен разтвор

Добавете 0,68 ml вода за инжекции във флакона с помощта на подходящо градуирана спринцовка с игла, като насочите струята директно върху лиофилизиран прах. Изчакайте да престои една минута. От всеки едnodозов флакон 25 mg се получават най-малко 0,5 ml луспатерцепт 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg прах за инжекционен разтвор

Добавете 1,6 ml вода за инжекции във флакона с помощта на подходящо градуирана спринцовка с игла, като насочите струята директно върху лиофилизиран прах. Изчакайте да престои една минута. От всеки едnodозов флакон 75 mg се получават най-малко 1,5 ml луспатерцепт 50 mg/ml.

3. Изхвърлете иглата и спринцовката, използвани за реконституиране. Не ги използвайте за подкожна инжекция.
4. Внимателно завъртете флакона с кръгово движение за 30 секунди. Спрете да въртите и оставете флакона в изправено положение за 30 секунди.
5. Внимателно огледайте флакона за останал неразтворен прах в разтвора. Ако забележите неразтворен прах, повторете стъпка 4, докато прахът се разтвори напълно.
6. Обърнете флакона и внимателно го завъртете в обърнато положение за 30 секунди. Върнете флакона в изправено положение и го оставете така за 30 секунди.
7. Повторете стъпка 6 още седем пъти, за да се постигне пълно реконституиране на веществото по стените на флакона.
8. Огледайте внимателно реконституирания разтвор преди приложение. Когато е смесен правилно, реконституираният разтвор на Reblozyl представлява безцветен до бледожълт, бистър до леко опалесцентен разтвор, без видими чужди частици. Да не се използва, ако се наблюдава неразтворен продукт или има чужди частици.
9. Ако реконституираният разтвор не се използва веднага, вижте точка 6.3 за условията на съхранение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2020 г.
Дата на последно подновяване: 14 февруари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Swords Laboratories Unlimited Company
Cruiserath Road, Mulhuddart,
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Актуализиран ПУР трябва да се подаде до срока, съгласуван със CHMP.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Reblozyl във всяка държава членка, притежателят на разрешителното за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на образователната програма, включително средствата за комуникация, условията за разпространение и всякакви други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Притежателят на разрешителното за употреба (ПРУ) трябва да осигури във всяка страна-членка, в която се продава Reblozyl, всички медицински специалисти, които възнамеряват да предписват Reblozyl, да бъдат снабдени с информационен пакет за медицински специалисти, съдържащ следното:

1. Информация къде да намерят последната версия на КХП;
2. Контролен списък за медицински специалисти;
3. Карта на пациента (само за жени с детероден потенциал).

Контролен списък за медицински специалисти

Проверочният списък за медицински специалисти трябва да се използва преди започване на лечението, при всяко приложение и след това през равни интервали по време на проследяването.

Проверочният списък за медицински специалисти включва следната основна информация:

- Информация за проучванията при животни, показващи репродуктивна и ембриофетална токсичност на луспатерцепт, поради което е противопоказан при бременност.
- Напомняне, че луспатерцепт е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
- Необходимост от предоставяне на консултация преди започване на лечението и редовно след това относно потенциалния тератогенен риск на луспатерцепт и необходимите действия за свеждане на този риск до минимум.
- Трябва да се направи тест за бременност и предписващият лекар да потвърди отрицателните резултати преди започването на лечение. Тестът трябва да се повтаря през подходящи интервали от време.
- Пациентите трябва да използват високоефективни методи на контрацепция по време на лечението с луспатерцепт.
- По време на лечението жените не трябва да забременяват. Ако жената забременее или желае да забременее, лечението с луспатерцепт трябва да се преустанови. Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението с луспатерцепт и в продължение на поне 3 месеца след преустановяване на лечението с луспатерцепт.
- Необходимост от предоставяне на консултация в случай на бременност и оценка на изхода от всяка бременност.
- Ако настъпи бременност по време на лечението или в рамките на 3 месеца след преустановяване на лечението с луспатерцепт, на пациентката трябва да се напомни, че за бременността трябва да се съобщи на медицинския специалист,

националния компетентен орган и/или на BMS, като се осъществи контакт чрез локалния имейл адрес или с посещение на посочената в материала URL връзка, независимо от наблюдаваните нежелани резултати.

Карта на пациента (само за жени с детероден потенциал)

Картата на пациента трябва да бъде дадена на жените с детероден потенциал от медицинския специалист при започване на лечението. Медицинският специалист трябва да изисква от жените с детероден потенциал да потвърждават дали имат пациентската карта преди всяко последващо приложение и да им предоставят допълнителни карти, ако е необходимо.

Картата на пациента трябва да съдържа следната основна информация:

- Указания за жените с детероден потенциал относно:
- Необходимостта от отрицателен тест за бременност преди започване на лечение с луспатерцепт при жени с детероден потенциал.
- Необходимостта жените с детероден потенциал да използват поне един високоефективен метод на контрацепция по време на лечението с луспатерцепт и в продължение на поне 3 месеца след преустановяването му.
- Необходимостта да се съобщава на лекаря за всяка подозирана или потвърдена бременност, настъпила по време на и в рамките на 3 месеца след преустановяване на лечението.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reblozyl 25 mg прах за инжекционен разтвор
луспатерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 25 mg луспатерцепт. След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 50 mg луспатерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат (E330), натриев цитрат (E331), полисорбат 80 (E433), захароза, хлороводородна киселина, натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1452/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

REBLOZYL 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Reblozyl 25 mg прах за инжекция
луспатерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reblozyl 75 mg прах за инжекционен разтвор
луспатерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 75 mg луспатерцепт. След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 50 mg луспатерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат (E330), натриев цитрат (E331), полисорбат 80 (E433), захароза, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1452/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

REBLOZYL 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Reblozyl 75 mg прах за инжекция
луспатерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Reblozyl 25 mg прах за инжекционен разтвор

Reblozyl 75 mg прах за инжекционен разтвор

луспатерцепт (luspatercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Reblozyl и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Reblozyl
3. Как се прилага Reblozyl
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Reblozyl
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Reblozyl и за какво се използва

Reblozyl съдържа активното вещество луспатерцепт. Използва се за:

Миелодиспластични синдроми

Миелодиспластичните синдроми (МДС) са група от много различни кръвни и костни нарушения.

- Червените кръвни клетки се изменят и не се развиват правилно.
- Пациентите могат да получат редица признаци и симптоми, включително нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), и да се нуждаят от преливания на червени кръвни клетки.

Reblozyl се използва при възрастни с анемия, причинена от МДС, които се нуждаят от преливания на червени кръвни клетки.

Бета-таласемия

β-таласемията е кръвен проблем, който се предава по наследство чрез гените.

- Той влияе върху производството на хемоглобин.
- Пациентите могат да получат редица признаци и симптоми, включително нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), и да се нуждаят от преливания на червени кръвни клетки.

Reblozyl се използва за лечение на анемия при възрастни с бета-таласемия, които може да се нуждаят или да не се нуждаят от редовни преливания на червени кръвни клетки.

Как действа Reblozyl

Reblozyl подобрява способността на тялото да произвежда червени кръвни клетки.

Червените кръвни клетки съдържат хемоглобин. Това е белтък, който пренася кислород в организма Ви. Когато тялото Ви произвежда повече червени кръвни клетки, нивото на хемоглобина се повишава.

За пациенти с МДС и бета-таласемия, които се нуждаят от редовни преливания на кръв

При лечение с Reblozyl може да се избегне или намали нуждата от преливания на червени кръвни клетки.

- Кръвопреливанията на червени кръвни клетки могат да доведат до неестествено високи нива на желязо в кръвта и в различни органи на тялото. С течения на времето това може да бъде вредно.

За пациенти с бета-таласемия, които не се нуждаят от редовни преливания на кръв

Лечението с Reblozyl може да подобри Вашата анемия, като повиши нивото на хемоглобина.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Reblozyl

Не използвайте Reblozyl

- ако сте алергични към луспатерцепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако сте бременна (вижте точка „Бременност“)
- ако Ви е необходимо лечение за контролиране на масовото образуване на червени кръвни клетки извън костния мозък (екстрамедуларни хематопоеетични образувания, ЕМХ образувания).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство:

- ако сте пациент с бета-таласемия:
 - и са Ви отстранили далака. Може да имате по-висок риск от образуване на кръвен съсирек. Вашият лекар ще разговаря с Вас за други възможни рискови фактори, които могат да повишат риска – те включват:
 - хормоналнозаместителна терапия или
 - предишен кръвен съсирек.
- ако сте пациент с МДС:
 - и сте имали инсулт или проблеми със сърцето или кръвообращението. Може да сте изложени на по-висок риск от получаване на кръвен съсирек. Вашият лекар може да използва предпазни мерки или лекарства за намаляване на вероятността да се образува кръвен съсирек.
- ако имате силна болка в гърба, която не преминава, изтръпване или слабост или загуба на волеви движения на краката, дланите или ръцете, загуба на контрол на изпразването на дебелото черво и пикочния мехур (изпускане). Това може да са симптоми на образувани екстрамедуларни хемопоеетични маси (ЕМХ образувания) и притискане на гръбначния мозък.
- ако някога сте имали високо кръвно налягане, защото Reblozyl може да го повиши. Кръвното Ви налягане ще бъде проверено, преди да Ви бъде приложен Reblozyl и по време на лечението. Reblozyl ще Ви бъде приложен само ако кръвното Ви налягане е под контрол.
- ако имате заболяване, което засяга силата и здравето на костите (остеопения и остеопороза). При Вас може да има риск от по-лесно счупване на кости.

Редовни тестове

Ще Ви правят изследване на кръвта преди всяка доза от това лекарство. Причината за това е, че Вашият лекар трябва да се увери, че нивото на хемоглобина Ви е подходящо да Ви бъде приложено лечение.

Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва за използване при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Reblozyl

Кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност

- Не използвайте това лекарство по време на бременност и в продължение на поне 3 месеца преди забременяване. Reblozyl може да причини увреждане на нероденото Ви дете.
- Вашият лекар ще уреди да Ви бъде направен тест за бременност преди започване на лечението и ще Ви даде карта на пациента.
- Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Кърмене

- Не кърмете, докато използвате това лекарство и 3 месеца след последната доза. Не е известно дали то преминава в кърмата.

Контрацепция

- Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението с Reblozyl и поне 3 месеца след последната доза.

Говорете с Вашия лекар за контрацептивни методи, които може да са подходящи за Вас, докато използвате това лекарство.

Фертилитет

Ако сте жена, това лекарство може да причини проблеми с фертилитета. Това може да повлияе на способността Ви да имате бебе. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да го използвате.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате уморени, замаяни или да Ви прилошее, докато използвате Reblozyl. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Reblozyl съдържа натрий и полисорбат 80

Натрий: Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80: Това лекарство съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всеки 25 mg/флакон или 0,3 mg полисорбат 80 във всеки 75 mg/флакон, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилага Reblozyl

Преди да Ви бъде приложено това лекарство, Вашият лекар ще Ви е направил кръвни изследвания и ще е преценил, ако Ви е необходим Reblozyl.

Reblozyl ще бъде прилаган чрез инжекция под кожата (подкожно).

Колко ще Ви бъде приложено

Дозата зависи от това колко тежите – в килограми. Инжекциите ще Ви бъдат направени от лекар, медицинска сестра или друг медицински специалист.

- Препоръчителната начална доза е 1 mg на всеки килограм телесно тегло.
- Тази доза трябва да се прилага веднъж на всеки три седмици.
- Вашият лекар ще провери напредъка Ви и може да промени дозата Ви, ако е необходимо.

Вашият лекар ще проследява кръвното Ви налягане, докато използвате Reblozyl.

Миелодиспластични синдроми

Максималната единична доза е 1,75 mg на всеки килограм телесно тегло.

Бета-таласемия

Максималната единична доза е 1,25 mg на всеки килограм телесно тегло.

Ако сте пропуснали доза

Ако пропуснете инжекция Reblozyl или насрочено посещение се отложи, ще получите инжекция Reblozyl колкото е възможно по-скоро. След това прилагането на Вашата доза ще продължи, както е предписано, с поне 3 седмици между дозите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите следните:

- затруднение при движение или говор, замаяност, загуба на равновесие и координация, изтръпване или парализа по лицето, крака или ръката (често от едната страна на тялото), замъглено зрение. Всички те могат да бъдат симптоми на инсулт.
- болезнено подуване или напрежение в крака или ръката (кръвни съсиреци).
- силна болка в гърба, която не преминава, изтръпване или слабост или загуба на волеви движения на краката, дланите или ръцете, загуба на контрол на изпразването на дебелото черво и пикочния мехур (изпускане). Това може да са симптоми на образувани екстрамедуларни хемопоеетични маси (ЕМХ образувания) и компресия на гръбначния мозък.
- подуване в областта около очите, лицето, устните, устата, езика или гърлото.
- алергични реакции.
- обриви.

Другите нежелани реакции включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- кашлица.
- затруднено дишане или задух.
- отичане на краката или ръцете.
- високо кръвно налягане без симптоми или придружено с главоболие.
- инфекция на горните дихателни пътища.
- грип или грипоподобни симптоми.

- замаяност, главоболие.
- диария, гадене.
- стомашна болка.
- болка в гърба, ставите или костите.
- чувство на умора или слабост.
- трудно заспиване или често будене.
- промени в резултатите от кръвните изследвания (повишени чернодробни ензими, повишени стойности на креатинина в кръвта). Това може да са признаци на чернодробни и бъбречни проблеми.
- крампи, замаяване, неравномерен сърдечен ритъм, психично объркване. Това може да са симптоми на твърде много или недостатъчно количество на определени минерали в организма Ви (отклонения в електролитите).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция в областта на гръдния кош.
- припадъци, световъртеж, обърканост.
- намалено желание за хранене.
- коремна болка.
- счупени кости в резултат от травма.
- мускулна болка.
- болка в областта на гръдния кош.
- намалена сила на мускулите.
- малки точици, кръгли червени/морави петна.
- лесно образуване на синини, кръвене от носа или венците.
- силно главоболие от едната страна на главата.
- ускорен ритъм на сърцето (тахикардия).
- зачервяване, парене и болка на мястото на инжектиране (реакции на мястото на инжектиране) или подуване, сърбеж на кожата (еритем на мястото на инжектиране).
- отклонения в бъбречната функция.
- по-силно от обичайното изпотяване.
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта (установено при изследвания).
- недостатъчно течности в организма (дехидратация).
- инфекция на пикочните пътища.
- поява на пяна в урината. Това може да е признак за наличие на твърде много белтък в урината (протеинурия и албуминурия).
- задъхване при физически упражнения или в легнало положение. Това може да е признак на сърдечна недостатъчност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Reblozyl

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони: Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След първоначално отваряне и приготвяне, Reblozyl трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, когато се съхранява в оригиналната картонена опаковка, разтвореният лекарствен продукт може да се съхранява до 8 часа при стайна температура (≤ 25 °C) или до 24 часа при 2 °C - 8 °C.

Да не се замразява приготвеният разтвор.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Reblozyl

- Активно вещество: луспатерцепт. Всеки флакон съдържа 25 mg или 75 mg луспатерцепт. След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 50 mg луспатерцепт.
- Други съставки: лимонена киселина монохидрат (E330), натриев цитрат (E331), полисорбат 80 (E433), захароза, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH). Вижте точка 2 - Reblozyl съдържа натрий и полисорбат 80.

Как изглежда Reblozyl и какво съдържа опаковката

Reblozyl е бял до почти бял прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция). Reblozyl се доставя в стъклени флакони, съдържащи 25 mg или 75 mg луспатерцепт.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

medinfo.czech@bms.com**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**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.ismedical.information@bms.com**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

medicalinfo.belgium@bms.com**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com**Malta**

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

pv@ammangion.com**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com**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

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**Проследимост**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.

Съхранение на продукта***Неотворен флакон***

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Реконституиран разтвор

Когато се съхранява в оригиналната опаковка, химичната и физичната стабилност на реконструирания лекарствен продукт в периода на употреба е доказана за до 8 часа при стайна температура (≤ 25 °C) или за до 24 часа при 2 °C - 8 °C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранения в периода на употреба и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават 24 часа при 2 °C - 8 °C.

Не замразявайте реконституирания разтвор.

Изчисляване на дозата

Общата доза, според теглото на пациента (kg) може да се изчисли, както следва:

Обща доза (mg) = дозово ниво (mg/kg) × теглото на пациента (kg) на всеки три седмици.

Указания за реконституиране

Reblozyl се доставя като лиофилизиран прах за реконституиране с вода за инжекции. За да се осигури точна доза, трябва да се използва подходящо градуирана спринцовка. Вижте Таблица 1.

Таблица 1. Таблица за реконституиране на Reblozyl

Количество на активното вещество в дозова единица	Количество вода за инжекции, необходимо за реконституиране	Концентрация след реконституиране (номинална стойност)
25 mg флакон	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg флакон	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Махнете цветната капачка от флакона и избършете горната част с напоена в спирт кърпичка.
2. Добавете вода за инжекции във флакона с помощта на подходящо градуирана спринцовка и игла, която насочва струята директно върху лиофилизирания прах. Изчакайте да престои една минута.
3. Изхвърлете иглата и спринцовката, използвани за реконституиране. Не ги използвайте за подкожна инжекция.
4. Внимателно завъртете флакона с кръгово движение за 30 секунди. Спрете да въртите и оставете флакона в изправено положение за 30 секунди.
5. Внимателно огледайте флакона за останал неразтворен прах в разтвора. Ако забележите неразтворен прах, повторете стъпка 4, докато прахът се разтвори напълно.
6. Обърнете флакона и внимателно го завъртете в обърнато положение за 30 секунди. Върнете флакона в изправено положение и го оставете така за 30 секунди.
7. Повторете стъпка 6 още седем пъти, за да се постигне пълно реконституиране на веществото по стените на флакона.
8. Огледайте внимателно реконституирания разтвор преди приложение. Когато е смесен правилно, реконституираният разтвор на Reblozyl представлява безцветен до бледожълт, бистър до леко опалесцентен разтвор, без видими чужди частици. Да не се използва, ако се наблюдават неразтворен продукт или чужди частици.
9. Ако реконституираният разтвор не се използва веднага, вижте точка *Съхранение на продукта* по-горе.

Начин на приложение

Ако реконституираният разтвор Reblozyl е бил оставен в хладилник, извадете го от хладилника 15-30 минути преди инжектирането, за да достигне стайна температура. Това ще направи инжекцията по-приятна.

Препоръчителният максимален обем на лекарствения продукт за всяко място на инжектиране е 1,2 ml. Ако се изисква повече от 1,2 ml, общият обем Reblozyl трябва да се раздели на отделни инжекции с подобен обем и да се приложи на отделни места, като се използва същото анатомично място, но от другата страна на тялото. Реконституирайте съответния брой флакони с Reblozyl, за да се постигне желаната доза.

Инжектирайте Reblozyl подкожно в горната част на ръката, бедрото или корема.

Ако са необходими няколко инжекции, за всяка подкожна инжекция използвайте нова спринцовка и нова игла. Изхвърлете всяко неизползвано количество. Да не се прилагат повече от една доза от един флакон.

Изхвърляне

Изхвърлете неизползвания лекарствен продукт или отпадъчните материали от него в съответствие с местните изисквания.