

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg luspaterecept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspaterecept.

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 75 mg luspaterecept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspaterecept.

Το luspaterecept παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Reblozyl ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της εξαρτώμενης από μεταγγίσεις αναιμίας λόγω μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) με πολύ χαμηλό, χαμηλό και ενδιάμεσο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Reblozyl ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με την εξαρτώμενη από μεταγγίσεις και τη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις βήτα-θαλασσαιμία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Reblozyl θα πρέπει να ξεκινά από έναν ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών ασθενειών.

Δοσολογία

Πριν από κάθε χορήγηση του Reblozyl, θα πρέπει να αξιολογείται το επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) των ασθενών. Σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) πριν από τη χορήγηση της δόσης, για λόγους προσδιορισμού της δόσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο Hb προ της μετάγγισης.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Reblozyl είναι 1 mg/kg χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

- *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα*

Το συνιστώμενο επιθυμητό εύρος συγκέντρωσης της Hb είναι μεταξύ 10 g/dL και 12 g/dL. Η αύξηση της δόσης στην ανεπαρκή ανταπόκριση περιγράφεται παρακάτω.

Πίνακας 1: Αύξηση της δόσης στην ανεπαρκή ανταπόκριση

Δόση στο 1 mg/kg	Αύξηση της δόσης
Εάν μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις στο 1 mg/kg, ένας ασθενής: • δεν είναι ελεύθερος μεταγγίσεων RBC ή • δεν φτάνει σε συγκέντρωση Hb ≥ 10 g/dL και η αύξηση της Hb είναι < 1 g/dL	• Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 1,33 mg/kg
Δόση στα 1,33 mg/kg	Αύξηση της δόσης
Εάν μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις στα 1,33 mg/kg, ένας ασθενής: • δεν είναι ελεύθερος μεταγγίσεων RBC ή • δεν φτάνει σε συγκέντρωση Hb ≥ 10 g/dL και η αύξηση της Hb είναι < 1 g/dL	• Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 1,75 mg/kg

Για ασθενείς με επίπεδα Hb > 9 g/dL πριν από τη χορήγηση δόσης και οι οποίοι δεν έχουν ακόμα επιτύχει ανεξαρτησία από μεταγγίσεις, μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης κατά την κρίση του ιατρού· δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος να αυξηθεί η Hb πάνω από τον ουδό στόχο με ταυτόχρονη μετάγγιση.

Εάν ένας ασθενής χάσει την ανταπόκριση (δηλ. ανεξαρτησία από μεταγγίσεις), η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 2).

- *Εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία*

Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ανταπόκριση, η οποία ορίζεται ως μείωση του φορτίου μετάγγισης RBC κατά τουλάχιστον ένα τρίτο μετά από ≥ 2 διαδοχικές δόσεις (6 εβδομάδες), στην αρχική δόση των 1 mg/kg, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 1,25 mg/kg. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξηθεί πέραν της μέγιστης δόσης των 1,25 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες.

Εάν ένας ασθενής χάσει την ανταπόκριση (εφόσον το φορτίο μετάγγισης RBC αυξηθεί και πάλι έπειτα από μια αρχική ανταπόκριση) η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 3).

- *Μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία*

Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ή δεν διατηρούν την ανταπόκριση, η οποία ορίζεται ως αύξηση στην Hb ≥ 1 g/dL από την τιμή αναφοράς πριν από τη χορήγηση δόσης, μετά από ≥ 2 διαδοχικές δόσεις (6 εβδομάδες) στο ίδιο επίπεδο δόσης (απουσία μεταγγίσεων, δηλαδή τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την τελευταία μετάγγιση), η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 3). Η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη δόση των 1,25 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες.

Αύξηση στο επόμενο επίπεδο δόσης

Η αύξηση στο επόμενο επίπεδο δόσης με βάση την τρέχουσα δόση δίνεται παρακάτω.

Πίνακας 2: Αύξηση στο επόμενο επίπεδο δόσης για ΜΔΣ

Τρέχουσα δόση	Αυξημένη δόση
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Πίνακας 3: Αύξηση στο επόμενο επίπεδο δόσης για τη β-θαλασσαιμία

Τρέχουσα δόση	Αυξημένη δόση
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Ισχύει μόνο για τη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία.

Μείωση δόσης και καθυστέρηση δόσης

Σε περίπτωση αύξησης της Hb > 2 g/dL εντός 3 εβδομάδων απουσία μετάγγισης σε σύγκριση με την τιμή της Hb στην προηγούμενη δόση, η δόση του Reblozyl θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα επίπεδο δόσης.

Εάν η Hb είναι ≥ 12 g/dL απουσία μετάγγισης για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb είναι ≤ 11 g/dL. Εάν υπάρχει επίσης ταυτόχρονη ταχεία αύξηση της Hb από την τιμή της Hb στην προηγούμενη δόση (> 2 g/dL εντός 3 εβδομάδων απουσία μετάγγισης), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μία μείωση δόσης κατά ένα επίπεδο πιο κάτω μετά την καθυστέρηση της δόσης.

Η δόση δεν πρέπει να μειωθεί κάτω από τα 0,8 mg/kg (για τα ΜΔΣ ή την εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία) και κάτω από τα 0,6 mg/kg (για τη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία).

Η μειωμένη δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspatercept δίνεται παρακάτω.

Πίνακας 4: Μειωμένη δόση για ΜΔΣ

Τρέχουσα δόση	Μειωμένη δόση
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Πίνακας 5: Μειωμένη δόση για β-θαλασσαιμία

Τρέχουσα δόση	Μειωμένη δόση
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Ισχύει μόνο για τη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία.

Τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι οδηγίες για τις διακοπές ή μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία με luspatercept παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Οδηγίες τροποποίησης της δόσης

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία*	Οδηγίες για τη δόση
Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 (βλ. παράγραφο 4.8), συμπεριλαμβανομένης υπέρτασης Βαθμού 2 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	• Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία • Ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία στην προηγούμενη δόση όταν η ανεπιθύμητη ενέργεια βελτιωθεί ή επανέλθει στην αρχική κατάσταση
Υπέρταση Βαθμού ≥ 3 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	• Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία • Ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία σε μειωμένη δόση, αφού η αρτηριακή πίεση τεθεί υπό έλεγχο, σύμφωνα με τις οδηγίες μείωσης της δόσης
Άλλες επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 (βλ. παράγραφο 4.8)	• Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία • Ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία στην προηγούμενη δόση ή σε μειωμένη δόση όταν η ανεπιθύμητη ενέργεια βελτιωθεί ή επανέλθει στην αρχική κατάσταση, σύμφωνα με τις οδηγίες μείωσης της δόσης
Μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης (ΕΑ) που προκαλούν σοβαρές επιπλοκές (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	• Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία

* Βαθμός 1: ήπια, Βαθμός 2: μέτρια, Βαθμός 3: βαριά και Βαθμός 4: απειλητική για τη ζωή.

Παραλειφθείσες δόσεις

Σε περίπτωση παράλειψης ή καθυστέρησης της χορήγησης της προγραμματισμένης δόσης, θα πρέπει να χορηγηθεί το Reblozyl στον ασθενή το συντομότερο δυνατό και η δοσολογία να συνεχιστεί σύμφωνα με τη συνταγογράφηση με χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων.

Ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια ανταπόκρισης

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν απώλεια ανταπόκρισης στο Reblozyl, θα πρέπει να αξιολογηθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες (π.χ. αιμορραγικό συμβάν). Εάν αποκλειστούν τα συνήθη αίτια απώλειας αιματολογικής ανταπόκρισης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης όπως περιγράφεται παραπάνω για την αντίστοιχη ένδειξη θεραπείας (βλ. Πίνακα 2 και Πίνακα 3).

Διακοπή

Το Reblozyl θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν μείωση του φορτίου μετάγγισης (για ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία) ή αύξηση από την αρχική τιμή της Hb απουσία μεταγγίσεων (για ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία) ή μείωση του φορτίου μετάγγισης χωρίς αύξηση από την αρχική τιμή της Hb (για ασθενείς με ΜΔΣ) μετά από 9 εβδομάδες θεραπείας (3 δόσεις) στο μέγιστο επίπεδο δόσης, εάν δεν δοθούν εναλλακτικές εξηγήσεις για την ανεπαρκή ανταπόκριση (π.χ. αιμορραγία, χειρουργική επέμβαση, άλλες ταυτόχρονες ασθένειες) ή εάν εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα οποιαδήποτε στιγμή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Για το Reblozyl δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2). Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία ηλικίας ≥ 60 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη (BIL) > ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή/και αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) < 3 x ULN (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν μπορεί να γίνει συγκεκριμένη σύσταση δόσης για ασθενείς με ALT ή AST $\geq 3 \times$ ULN ή ηπατική βλάβη CTCAE Βαθμού ≥ 3 λόγω έλλειψης δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (ατομικός εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] 30 έως 89 mL/min).

Δεν μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις δόσης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ατομικός eGFR < 30 mL/min) λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2). Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη έχουν υψηλότερη έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες και θα πρέπει να γίνεται αντίστοιχη διαχείριση της προσαρμογής της δόσης (βλ. Πίνακα 6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Reblozyl στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ή σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών για τη β-θαλασσαιμία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Reblozyl στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για τη β-θαλασσαιμία. Για μη κλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.3.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα Reblozyl θα πρέπει να εγχέεται υποδόρια στον άνω βραχίονα, τον μηρό ή την κοιλιακή χώρα. Ο ακριβής συνολικός όγκος δοσολογίας του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για τον ασθενή θα πρέπει να υπολογιστεί και να εξαχθεί αργά από το(α) φιαλίδιο(α) μονήρους δόσης, σε μία σύριγγα.

Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος φαρμακευτικού προϊόντος ανά θέση ένεσης είναι 1,2 mL. Εάν απαιτούνται περισσότερα από 1,2 mL, ο συνολικός όγκος θα πρέπει να χωρίζεται σε ξεχωριστές ενέσεις παρόμοιου όγκου και να χορηγείται σε ξεχωριστές θέσεις με χρήση της ίδιας ανατομικής περιοχής αλλά σε αντίθετες πλευρές του σώματος.

Εάν απαιτούνται πολλαπλές ενέσεις, πρέπει να χρησιμοποιείται νέα σύριγγα και βελόνα για κάθε υποδόρια ένεση. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται περισσότερες της μίας δόσης από ένα φιαλίδιο.

Εάν το διάλυμα Reblozyl έχει ψυχθεί μετά την ανασύσταση, θα πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο 15-30 λεπτά πριν από την ένεση, ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό θα κάνει την ένεση πιο άνετη.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

- Ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία για να τεθεί υπό έλεγχο η ανάπτυξη μαζών ΕΑ (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά συμβάντα (TEE) στο 3,6% (8/223) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterncept στη διπλά τυφλή φάση της προεγκριτικής μελέτης σε ασθενείς εξαρτώμενους από μεταγγίσεις και στο 0,7% (1/134) των ασθενών κατά τη διάρκεια της φάσης ανοιχτής επισήμανσης στην προεγκριτική μελέτη, σε μη εξαρτώμενους από μεταγγίσεις ασθενείς. Τα αναφερόμενα TEE περιλάμβαναν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), θρόμβωση πυλαίας φλέβας, πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και επιπολής θρομβοφλεβίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς με TEE είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη TEE (π.χ. ιστορικό θρομβοκυττάρωσης ή συγχορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης). Η εμφάνιση TEE δεν συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα Hb. Το πιθανό όφελος από τη θεραπεία με luspaterncept θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης TEE σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία με σπληνεκτομή και άλλους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη TEE. Η θρομβοπροφύλαξη σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο.

Σε ασθενείς με ΜΔΣ, αναφέρθηκαν TEE στο 3,9% (13/335) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterncept. Τα αναφερόμενα TEE περιλάμβαναν εγκεφαλική ισχαιμία και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο 1,2% (4/335) των ασθενών. Όλα τα TEE παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου (κολπική μαρμαρυγή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αγγειοπάθεια) και δεν συσχετίστηκαν με αυξημένη Hb, αυξημένα επίπεδα αιμοπεταλίων ή υπέρταση.

Μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης

Σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία, παρατηρήθηκαν μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης (ΕΑ) στο 3,2% (10/315) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterncept στην προεγκριτική μελέτη και στη μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης. Συμπτώματα συμπίεσης νωτιαίου μυελού λόγω μαζών ΕΑ παρουσιάστηκαν στο 1,9% (6/315) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterncept (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία, παρατηρήθηκαν μάζες ΕΑ στο 6,3% (6/96) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterncept στην προεγκριτική μελέτη. Συμπίεση του νωτιαίου μυελού λόγω μαζών ΕΑ παρουσιάστηκε στο 1% (1/96) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterncept. Κατά τη διάρκεια του τμήματος ανοιχτής επισήμανσης της μελέτης, παρατηρήθηκαν μάζες ΕΑ σε 2 ακόμη ασθενείς για συνολικά 8/134 (6%) ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με μάζες ΕΑ μπορεί να παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών των μαζών και επιπλοκές κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα σημεία και τα συμπτώματα ενδέχεται να διαφέρουν ανάλογα με την ανατομική περιοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για συμπτώματα και σημεία ή επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν από τις μάζες ΕΑ και να υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με τις κλινικές

κατευθυντήριες οδηγίες. Σε περίπτωση σοβαρών επιπλοκών λόγω μαζών ΕΑ, η θεραπεία με luspatercept πρέπει να διακόπτεται.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Σε προεγκριτικές μελέτες σε ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, οι ασθενείς που έλαβαν luspatercept είχαν μέση αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης έως και 5 mmHg από την αρχική τιμή (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση της υπέρτασης κατά τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (βλ. παράγραφο 4.8).

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά μόνο αν η αρτηριακή πίεση έχει τεθεί επαρκώς υπό έλεγχο. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε χορήγηση του luspatercept. Η δόση του luspatercept ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή ή μπορεί να καθυστερήσει και οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία για υπέρταση, σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. Πίνακα 6 στην παράγραφο 4.2). Το πιθανό όφελος της θεραπείας με Reblozyl θα πρέπει να επαναξιολογείται σε περίπτωση επίμονης υπέρτασης ή παροξύνσεων προϋπάρχουσας υπέρτασης.

Τραυματικό κατάγμα

Σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία, παρατηρήθηκαν τραυματικά κατάγματα στο 0,4% (1/223) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept.

Σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία, παρατηρήθηκαν τραυματικά κατάγματα στο 8,3% (8/96) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο τραυματικού κατάγματος.

Εκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Περιεκτικότητα σε Πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο 25 mg ή 0,3 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο 75 mg που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η ταυτόχρονη χρήση χηλικών παραγόντων σιδήρου δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του luspatercept.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Reblozyl και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Reblozyl, πρέπει να γίνει τεστ κύησης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και πρέπει να δοθεί η κάρτα ασθενούς.

Κύηση

Η θεραπεία με το Reblozyl δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν η γυναίκα είναι έγκυος (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Reblozyl σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Reblozyl αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος, το Reblozyl θα πρέπει να διακοπεί.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το luspatercept ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το luspatercept ανιχνεύθηκε στο γάλα θηλαζόντων επιμυών (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω των άγνωστων ανεπιθύμητων ενεργειών του luspatercept σε νεογνά/βρέφη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Reblozyl και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση ή εάν θα διακοπεί η θεραπεία με το Reblozyl, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η επίδραση του luspatercept στη γονιμότητα στους ανθρώπους είναι άγνωστη. Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το luspatercept μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη γυναικεία γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Reblozyl έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ικανότητα αντίδρασης κατά την εκτέλεση αυτών των εργασιών μπορεί να επηρεαστεί λόγω κινδύνων κόπωσης, λήθης, ζάλης ή συγκοπής (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να προσέχουν μέχρι να μάθουν τυχόν επιπτώσεις στην ικανότητά τους να οδηγούν και να χρησιμοποιούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

- *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα*

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν κόπωση, διάρροια, ναυτία, εξασθένιση, ζάλη, οίδημα περιφερικό και οσφυαλγία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο Βαθμού ≥ 3 (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) περιλάμβαναν επεισόδια υπέρτασης (12,5%), συγκοπή (3,6%), δύσπνοια (2,7%), κόπωση (2,4%) και θρομβοπενία (2,4%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (τουλάχιστον στο 1% των ασθενών) ήταν η ουρολοίμωξη (1,8%), η δύσπνοια (1,5%) και η οσφυαλγία (1,2%).

Εξασθένιση, κόπωση, ναυτία, διάρροια, υπέρταση, δύσπνοια, ζάλη και κεφαλαλγία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας.

Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος παρατηρήθηκε στο 10,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept. Ο πιο συχνός λόγος για τη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspatercept ήταν η εξέλιξη του υποκείμενου ΜΔΣ.

Καθυστερήσεις της δόσης λόγω $Hb \geq 12$ g/dL πριν από τη χορήγηση της δόσης σημειώθηκαν στο 24,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept.

- *Εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία*

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν κεφαλαλγία, οστικός πόνος και αρθραλγία. Η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο Βαθμού ≥ 3 ήταν υπερουριχαιμία. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιλάμβαναν θρομβοεμβολικά συμβάντα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση πυλαίας φλέβας και πνευμονική εμβολή (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο οστικός πόνος, η εξασθένηση, η κόπωση, η ζάλη και η κεφαλαλγία παρουσιάστηκαν συχνότερα κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας.

Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας προέκυψε στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspatercept ήταν αρθραλγία, οσφυαλγία, οστικός πόνος και κεφαλαλγία.

- *Μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία*

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λάμβαναν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν οστικός πόνος, κεφαλαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, προϋπέρταση και υπέρταση. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού ≥ 3 και πιο σοβαρή (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) ήταν το τραυματικό κάταγμα. Συμπίεση του νωτιαίου μυελού λόγω μαζών ΕΑ παρουσιάστηκε στο 1% των ασθενών.

Ο οστικός πόνος, η οσφυαλγία, η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, η αρθραλγία, η κεφαλαλγία και η προϋπέρταση παρουσιάστηκαν συχνότερα κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στο φάρμακο ήταν μη σοβαρές και δεν απαιτούσαν διακοπή. Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας προέκυψε στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν η συμπίεση του νωτιαίου μυελού, η εξωμυελική αιμοποίηση και η αρθραλγία.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η υψηλότερη συχνότητα για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση που παρατηρήθηκε και αναφέρθηκε σε ασθενείς στις προεγκριτικές μελέτες σε ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία και στη μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης παρουσιάζεται στον Πίνακα 7 παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και τον προτιμώμενο όρο. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADR) σε ασθενείς που έλαβαν Reblozyl για ΜΑΣ ή/και β-θαλασσαιμία στις τέσσερις προεγκριτικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για ΜΑΣ	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για β-θαλασσαιμία
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βρογχίτιδα	Συχνές	Συχνές ^α
	ουρολοίμωξη	Πολύ συχνές	Συχνές ^α
	λοίμωξη της αναπνευστικής οδού	Συχνές	
	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Συχνές	Πολύ συχνές ^α
	γρίπη	Συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	εξωμυελική αιμοποίηση ^{VI}	Μη γνωστής συχνότητας ^{VII}	Συχνές
	θρομβοπενία	Συχνές	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία ^{I, VI}	Συχνές	Συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	υπερουριχαιμία	Συχνές	Συχνές
	αφυδάτωση	Συχνές	
	μειωμένη όρεξη	Συχνές	
	διαταραχή ισορροπίας των ηλεκτρολυτών ^{IX}	Πολύ συχνές	
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	Συχνές	Πολύ συχνές ^β
	άγχος	Συχνές	Συχνές
	ευερεθιστότητα		Συχνές
	συγγυτική κατάσταση	Συχνές	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	ημικρανία		Συχνές ^β
	συμπίεση νωτιαίου μυελού ^{VI}		Συχνές
	συγκοπή/προσυγκοπή	Συχνές	Συχνές ^α
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος/στατικός ίλιγγος	Συχνές	Συχνές ^α
Καρδιακές διαταραχές	κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	
	καρδιακή ανεπάρκεια	Συχνές	
Αγγειακές διαταραχές	προϋπέρταση		Πολύ συχνές ^β
	υπέρταση ^{II, VI}	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	ταχυκαρδία	Συχνές	
	θρομβοεμβολικά συμβάντα ^{IV, VI}	Συχνές	Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για ΜΔΣ	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για β-θαλασσαιμία
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	βήχας	Πολύ συχνές	
	επίσταξη	Συχνές	Συχνές ^β
	δύσπνοια ^{VIII}	Πολύ συχνές	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	κοιλιακό άλγος	Συχνές	Πολύ συχνές ^β
	κοιλιακή δυσφορία	Συχνές	
	διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές ^α
	ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	υπεριδρωσία	Συχνές	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	οσφυαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	αρθραλγία ^{VI}	Συχνές	Πολύ συχνές
	οστικός πόνος ^{VI}	Συχνές	Πολύ συχνές
	μυαλγία	Συχνές	
	μυϊκή αδυναμία	Συχνές	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	πρωτεϊνουρία		Συχνές ^β
	λευκωματινουρία		Συχνές ^β
	νεφρική βλάβη ^X	Συχνές	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	μη καρδιακό θωρακικό άλγος	Συχνές	
	γριπώδης συνδρομή	Συχνές	
	κόπωση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές ^α
	εξασθένιση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	αντιδράσεις στο σημείο ένεσης ^{III, VI}	Συχνές	Συχνές
	οίδημα περιφερικό	Πολύ συχνές	
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	Συχνές ^V
	αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Συχνές	Πολύ συχνές ^V
	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Συχνές	Πολύ συχνές ^V
	αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	Συχνές	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	τραυματικό κάταγμα ^{VI}		Συχνές ^β

Οι τέσσερις προεγκριτικές μελέτες είναι οι ACE-536-MDS-001 (ΜΔΣ με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία σε ESA), ACE-536-MDS-002 (ΜΔΣ), ACE-536-B-THAL-001 (εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία) και ACE-536-B-THAL-002 (μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία).

^I Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει οίδημα βλεφάρων, υπερευαισθησία στο φάρμακο, πρήξιμο του προσώπου, περικογχικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αγγειοίδημα, πρήξιμο των χειλιών, εξάνθημα από το φάρμακο.

^{II} Η υπέρταση περιλαμβάνει την ιδιοπαθή υπέρταση, την υπέρταση και την υπερτασική κρίση.

- ^{III} Οι αντιδράσεις στο σημείο ένεσης περιλαμβάνουν ερύθημα στο σημείο ένεσης, κνησμό στο σημείο ένεσης, οίδημα στο σημείο ένεσης και εξάνθημα στο σημείο ένεσης.
- ^{IV} Τα TEE περιλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και πνευμονική εμβολή.
- ^V Η συχνότητα βασίζεται στις εργαστηριακές τιμές οποιουδήποτε βαθμού.
- ^{VI} Βλ. παράγραφο 4.8 «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».
- ^{VII} Αναφέρθηκε μόνο μετά την κυκλοφορία στην αγορά.
- ^{VIII} Η δύσπνοια περιλαμβάνει τη δύσπνοια στην κόπωση για τη μελέτη ACE-536-MDS-002.
- ^{IX} Η διαταραχή ισορροπίας των ηλεκτρολυτών περιλαμβάνει διαταραχές του μεταβολισμού των οστών, του ασβεστίου, του μαγνησίου και του φωσφόρου, και παθήσεις της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και των υγρών.
- ^X Η ADR περιλαμβάνει παρόμοιους/ομαδοποιημένους όρους.
- ^a ADR που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001 για την εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία.
- ^b ADR που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ACE-536-B-THAL-002 για τη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οστικός πόνος

Ο οστικός πόνος αναφέρθηκε στο 2,4% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercept με όλα τα συμβάντα να είναι βαθμού 1-2.

Ο οστικός πόνος αναφέρθηκε στο 19,7% των ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 8,3%) με τα περισσότερα συμβάντα (41/44) να είναι βαθμού 1-2 και 3 συμβάντα βαθμού 3. Ένα από τα 44 συμβάντα ήταν σοβαρό και 1 συμβάν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Ο οστικός πόνος ήταν πιο συχνός τους πρώτους 3 μήνες (16,6%) σε σύγκριση με τους μήνες 4-6 (3,7%).

Ο οστικός πόνος αναφέρθηκε στο 36,5% των ασθενών με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 6,1%) με τα περισσότερα συμβάντα (32/35) να είναι βαθμού 1-2 και 3 συμβάντα βαθμού 3. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω οστικού πόνου.

Αρθραλγία

Η αρθραλγία αναφέρθηκε στο 7,2% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercept με το 0,6% να είναι $\geq$ βαθμού 3.

Η αρθραλγία αναφέρθηκε στο 19,3% των ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 11,9%) και οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2 ασθενείς (0,9%).

Η αρθραλγία αναφέρθηκε στο 29,2% των ασθενών με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 14,3%) με τα περισσότερα συμβάντα (26/28) να είναι βαθμού 1-2 και 2 συμβάντα βαθμού 3. Η αρθραλγία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή (1%).

Υπέρταση

Οι ασθενείς με ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept είχαν μέση αύξηση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση έως και 5 mmHg από την αρχική τιμή που δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Επεισόδια υπέρτασης αναφέρθηκαν στο 12,5% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 9,2%). Επεισόδια υπέρτασης βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 25/335 ασθενείς (7,5%) που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 3,9%).

Υπέρταση αναφέρθηκε στο 19,8% των ασθενών με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 2%). Τα περισσότερα συμβάντα (16/19) ήταν βαθμού 1-2 με 3 συμβάντα βαθμού 3 (3,1%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 0%). Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση της υπέρτασης με την πάροδο του χρόνου για έως και τους 8-12 μήνες σε ασθενείς με μη

εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt. Βλ. παράγραφο 4.4.

Υπέρταση αναφέρθηκε στο 8,1% των ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (εικονικό φάρμακο 2,8%). Βλ. παράγραφο 4.4. Συμβάντα βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 4 ασθενείς (1,8%) που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt (εικονικό φάρμακο 0%).

Υπερευαισθησία

Οι αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας περιλάμβαναν οίδημα των βλεφάρων, υπερευαισθησία στο φάρμακο, πρήξιμο προσώπου, περικογχικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αγγειοοίδημα, πρήξιμο των χειλιών και εξάνθημα λόγω φαρμάκου.

Αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 4,6% των ασθενών με ΜΔΣ (εικονικό φάρμακο 2,6%) με όλα τα συμβάντα να είναι βαθμού 1-2 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με luspatercpt.

Οίδημα προσώπου παρουσιάστηκε στο 3,1% των ασθενών με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία (εικονικό φάρμακο 0%).

Αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 4,5% των ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία (εικονικό φάρμακο 1,8%) με όλα τα συμβάντα να είναι βαθμού 1-2. Η υπερευαισθησία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή (0,4%).

Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης

Οι αντιδράσεις στο σημείο ένεσης περιλάμβαναν ερύθημα στο σημείο ένεσης, κνησμό στο σημείο ένεσης, οίδημα στο σημείο ένεσης και εξάνθημα στο σημείο ένεσης.

Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης αναφέρθηκαν στο 3,6% των ασθενών με ΜΔΣ.

Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης αναφέρθηκαν στο 2,2% των ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία (εικονικό φάρμακο 1,8%), ενώ όλα τα συμβάντα ήταν βαθμού 1 και κανένα δεν οδήγησε σε διακοπή.

Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης αναφέρθηκαν στο 5,2% των ασθενών με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία (εικονικό φάρμακο 0%), ενώ όλα τα συμβάντα ήταν βαθμού 1 και κανένα δεν οδήγησε σε διακοπή.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Τα TEE περιλάμβαναν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και πνευμονική εμβολή.

ΤΕΕ αναφέρθηκαν στο 3,9% των ασθενών με ΜΔΣ (εικονικό φάρμακο 3,9%). Τα αναφερόμενα ΤΕΕ περιλάμβαναν εγκεφαλική ισχαιμία και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο 1,2% των ασθενών. Όλα τα ΤΕΕ παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου (κολπική μαρμαρυγή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αγγειοπάθεια) και δεν συσχετίστηκαν με αυξημένη Hb, αυξημένα επίπεδα αιμοπεταλίων ή υπέρταση. Βλ. παράγραφο 4.4.

ΤΕΕ παρουσιάστηκαν στο 3,6% των ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που έλαβαν luspatercpt (εικονικό φάρμακο 0,9%).

ΤΕΕ (επιπολής θρομβοφλεβίτιδα) παρουσιάστηκε στο 0,7% των ασθενών στη φάση ανοιχτής επισήμανσης της προεγκριτικής μελέτης στη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία.

Όλα τα ΤΕΕ αναφέρθηκαν σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου. Βλ. παράγραφο 4.4.

Μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης

Μάζες ΕΑ παρουσιάστηκαν σε 10/315 (3,2%) ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που λάμβαναν luspatercept (εικονικό φάρμακο 0%). Πέντε συμβάντα ήταν βαθμού 1-2, 4 συμβάντα ήταν βαθμού 3 και 1 συμβάν ήταν βαθμού 4. Τρεις ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω μαζών ΕΑ. Βλ. παράγραφο 4.4.

Μάζες ΕΑ παρουσιάστηκαν σε 6/96 (6,3%) ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που λάμβαναν luspatercept (εικονικό φάρμακο 2%). Οι περισσότερες (5/6) ήταν βαθμού 2 και 1 ήταν βαθμού 1. Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω μαζών ΕΑ. Κατά τη διάρκεια του τμήματος ανοιχτής επισημάνσης της μελέτης, παρατηρήθηκαν μάζες ΕΑ σε 2 ακόμη ασθενείς για συνολικά 8/134 (6%) ασθενείς. Οι περισσότερες (7/8) ήταν βαθμού 1-2 και διαχειρίσιμες με τη συνήθη κλινική πρακτική. Σε 6/8 ασθενείς, το luspatercept συνεχίστηκε μετά την εκδήλωση του συμβάντος. Βλ. παράγραφο 4.4.

Μάζες ΕΑ μπορεί επίσης να παρουσιαστούν μετά από παρατεταμένη θεραπεία με luspatercept (δηλαδή, μετά από 96 εβδομάδες).

Συμπίεση νωτιαίου μυελού

Συμπίεση νωτιαίου μυελού ή συμπτώματα λόγω μαζών ΕΑ παρουσιάστηκαν σε 6/315 (1,9%) ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που λάμβαναν luspatercept (εικονικό φάρμακο 0%). Τέσσερις ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω συμπτωμάτων συμπίεσης νωτιαίου μυελού βαθμού ≥ 3 .

Συμπίεση νωτιαίου μυελού λόγω μαζών ΕΑ παρουσιάστηκε σε 1/96 (1%) ασθενή με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία με ιστορικό μαζών ΕΑ, ο οποίος λάμβανε luspatercept (εικονικό φάρμακο 0%). Αυτός ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω συμπίεσης νωτιαίου μυελού βαθμού 4. Βλ. παράγραφο 4.4.

Τραυματικό κάταγμα

Τραυματικό κάταγμα παρουσιάστηκε σε 1 (0,4%) ασθενή με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που λάμβανε luspatercept (εικονικό φάρμακο 0%).

Τραυματικό κάταγμα παρουσιάστηκε σε 8 (8,3%) ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που λάμβαναν luspatercept (εικονικό φάρμακο 2%), ενώ συμβάντα βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (4,2%) που λάμβαναν luspatercept και 1 ασθενή (2%) που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες σε ΜΔΣ, μια ανάλυση 395 ασθενών με ΜΔΣ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με luspatercept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων αντι-luspatercept έδειξε ότι 36 (9,1%) ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα αντι-luspatercept, συμπεριλαμβανομένων 18 (4,6%) ασθενών που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του luspatercept.

Σε κλινικές μελέτες για την εξαρτώμενη από μεταγγίσεις και τη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία, μία ανάλυση 380 ασθενών με β-θαλασσαιμία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με luspatercept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων αντι-luspatercept έδειξε ότι 7 (1,84%) ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα αντι-luspatercept, συμπεριλαμβανομένων 5 (1,3%) ασθενών που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του luspatercept.

Η συγκέντρωση luspatercept στον ορό έτεινε να μειωθεί παρουσία αντισωμάτων αντι-luspatercept. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς με αντισώματα αντι-luspatercept. Δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στις αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας ή τις αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και την παρουσία αντισωμάτων αντι-luspatercept. Οι ασθενείς με εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα αντι-luspatercept

είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναφέρουν ένα σοβαρό εμφανιζόμενο κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητο συμβάν (69,4% [25/36] για ασθενείς θετικούς για αντισώματα αντι-luspatercept έναντι 45,7% [164/359] για ασθενείς αρνητικούς για αντισώματα αντι-luspatercept) ή ένα εμφανιζόμενο κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητο συμβάν βαθμού 3 ή 4 (77,8% [28/36] για ασθενείς θετικούς για αντισώματα αντι-luspatercept έναντι 56,8% [204/359] για ασθενείς αρνητικούς για αντισώματα αντι-luspatercept) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς αντισώματα αντι-luspatercept στο σύνολο ΜΔΣ με εξάρτηση από μεταγίσεις.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ΜΔΣ χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RS-)

Οι ασθενείς με RS- έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 5, ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν στη διακοπή του φαρμάκου ή μείωση της δόσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RS+). Στη μελέτη ACE-536-MDS-002, οι ασθενείς RS- παρουσίασαν υψηλότερη επίπτωση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τους ασθενείς RS+ και στα δύο σκέλη θεραπείας. Κατά τη σύγκριση των υποομάδων RS στο σκέλος του luspatercept, η εξασθένιση, η ναυτία, ο έμετος, η δύσπνοια, ο βήχας, τα θρομβοεμβολικά συμβάντα, η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και η θρομβοπενία παρουσιάστηκαν συχνότερα στην υποομάδα RS-.

Ασθενείς με ΜΔΣ και κατάσταση μετάλλαξης «μη μεταλλαγμένος» για τον SF3B1

Οι ασθενείς με κατάσταση μετάλλαξης «μη μεταλλαγμένος» για τον SF3B1 έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 ή 4, σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 5, ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν στη διακοπή του φαρμάκου, μείωση της δόσης, καθώς και προσωρινή διακοπή της δόσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με κατάσταση μετάλλαξης «μεταλλαγμένος» για τον SF3B1. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του luspatercept με συχνότητα $\geq 3\%$ υψηλότερη στην υποομάδα του σκέλους του luspatercept μη μεταλλαγμένου SF3B1 περιλάμβαναν έμετο, δύσπνοια και υπέρταση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με το luspatercept μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τιμών της Hb πάνω από το επιθυμητό επίπεδο. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με luspatercept θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb να είναι ≤ 11 g/dL.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικά σκευάσματα, άλλα αντιαναιμικά σκευάσματα, κωδικός ATC: B03XA06.

Μηχανισμός δράσης

Το luspatercept, ένας παράγοντας ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που δεσμεύει επιλεγμένους συνδέτες υπερ-οικογένειας μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β). Με δέσμευση σε συγκεκριμένους ενδογενείς συνδέτες (π.χ. GDF-11, ακτιβίνη Β), το luspatercept αναστέλλει τη σήμανση Smad2/3, με αποτέλεσμα την ερυθροειδή ωρίμανση μέσω του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των ερυθροειδών προδρόμων (νορμοβλαστών) τελικού σταδίου στον μυελό των οστών, αποκαθιστώντας έτσι την αποτελεσματική ερυθροποίηση. Η σήμανση Smad2/3 είναι μη φυσιολογικά υψηλή σε μοντέλα νόσου που χαρακτηρίζονται από αναποτελεσματική ερυθροποίηση, δηλαδή ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, και στον μυελό των οστών των ασθενών με ΜΔΣ.

Σωματικές μεταλλάξεις σε ασθενείς με ΜΔΣ

Το luspatercept επέδειξε κλινικό όφελος και ευνοϊκότερο προφίλ έναντι της εποετίνης άλφα σε πολλαπλές γονιδιωματικές μεταλλάξεις που παρατηρούνται συχνά σε ΜΔΣ χαμηλότερου κινδύνου, με εξαίρεση τις μεταλλάξεις του γονιδίου CBL.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

• Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του luspatercept αξιολογήθηκαν στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη φάσης 3 COMMANDS (ACE-536-MDS-002), η οποία συνέκρινε το luspatercept με την εποετίνη άλφα σε ασθενείς με αναιμία λόγω ΜΔΣ πολύ χαμηλού, χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου με βάση το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης-Αναθεωρημένο (IPSS-R) ή με μυελοδυσπλαστικό/μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες και θρομβοκυττάρωση (MDS/MPN RS-T) σε ασθενείς πρωτοθεραπευόμενους με ESA (με επίπεδα ενδογενούς sEPO < 500 U/L) που χρειάζονται μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Για να κριθούν επιλέξιμοι, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει 2 έως 6 μονάδες RBC/8 εβδομάδες επιβεβαιωμένες για τουλάχιστον 8 εβδομάδες ακριβώς πριν την τυχαιοποίηση. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ΜΔΣ με διαγραφή 5q (del5q).

Οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία για τουλάχιστον 24 εβδομάδες, εκτός εάν ο ασθενής παρουσίαζε μη αποδεκτή τοξικότητα, απέσυρε τη συναίνεσή του ή πληρούσε οποιοδήποτε άλλο κριτήριο διακοπής της θεραπείας. Η θεραπεία συνεχιζόταν πέραν της εβδομάδας 24 σε περίπτωση κλινικού οφέλους (οριζόμενου ως μείωση των μεταγγίσεων κατά ≥ 2 μονάδες pRBC/8 εβδομάδες σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς) και απουσία εξέλιξης της νόσου. Με βάση την έκβαση αυτών των αξιολογήσεων, είτε η θεραπεία των ασθενών διακοπτόταν και οι ασθενείς περνούσαν στην περίοδο μεταθεραπευτικής παρακολούθησης είτε οι ασθενείς συνέχιζαν τη θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης (με luspatercept ή εποετίνη άλφα) για όσο διάστημα συνέχιζαν να πληρούνται τα παραπάνω κριτήρια ή μέχρι ο ασθενής να παρουσιάσει μη αποδεκτή τοξικότητα, να αποσύρει τη συναίνεσή του ή να εκπληρώσει οποιοδήποτε άλλο κριτήριο διακοπής.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 363 ασθενείς για να λάβουν υποδορίως luspatercept (N = 182) ή εποετίνη άλφα (N = 181) σε δόση 1 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες ή σε δόση 450 U/kg κάθε εβδομάδα, αντίστοιχα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει του φορτίου μετάγγισης RBC, την κατάσταση RS και τα επίπεδα αναφοράς της ενδογενούς ερυθροποιητίνης ορού (sEPO). Επιτρέπονταν δύο αυξήσεις των επιπέδων δόσης για το luspatercept (σε 1,33 mg/kg και σε 1,75 mg/kg). Οι δόσεις διακόπτονταν και στη συνέχεια μειώνονταν στην περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, μειώνονταν εάν η αιμοσφαιρίνη αυξανόταν κατά ≥ 2 g/dL από τον προηγούμενο κύκλο και διακόπτονταν εάν η αιμοσφαιρίνη πριν από τη δόση ήταν ≥ 12 g/dL. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή, η οποία περιλάμβανε μεταγγίσεις RBC, χρήση αντιβιοτικής, αντιιικής και αντιμυκητιασικής θεραπείας και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Για αυτήν τη μελέτη, από την BSC εξαιρούνταν η χρήση

ESA εκτός της θεραπείας της μελέτης. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-002 παρατίθενται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς και χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N = 182)	Εποετίνη άλφα (N = 181)
Δημογραφικά χαρακτηριστικά		
Ηλικία^a (έτη) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Ηλικιακές κατηγορίες, n (%) ≤ 64 ετών 65-74 ετών ≥ 75	27 (14,8) 68 (37,4) 87 (47,8)	25 (13,8) 66 (36,5) 90 (49,7)
Φύλο, n (%) Ανδρες Γυναίκες	109 (59,9) 73 (40,1)	92 (50,8) 89 (49,2)
Φυλή, n (%) Ασιατική Μαύρη Λευκή Δεν έχει συλλεχθεί ή αναφερθεί	19 (10,4) 2 (1,1) 146 (80,2) 15 (8,2)	25 (13,8) 0 143 (79) 13 (7,2)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Hb (g/dL), n (%)^b Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	7,80 (4,7, 9,2)	7,80 (4,5, 10,2)
Χρόνος από την αρχική διάγνωση του ΜΔΣ (μήνες)^γ Διάμεση τιμή	7,97	5,13
Κατηγορίες EPO ορού (U/L), n (%)^δ ≤ 200 > 200 Διάμεση EPO ορού	145 (79,7) 37 (20,3) 77,245	144 (79,6) 37 (20,4) 85,370
Φερριτίνη ορού (μg/L) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	623,00 (12,4, 3.170,0)	650,00 (39,4, 6.960,5)
Φορτίο μετάγγισης αναφοράς/8 εβδομάδες^ε (μονάδες pRBC), n (%) < 4 μονάδες ≥ 4 μονάδες	118 (64,8) 64 (35,2)	111 (61,3) 70 (38,7)
Ταξινόμηση ΜΔΣ κατά ΠΟΥ 2016 κατά την έναρξη, n (%) MDS-SLD MDS-MLD MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD MDS/MPN-RS-T Λείπει	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)
Κατηγορία κινδύνου ταξινόμησης κατά IPSS-R, n (%) Πολύ χαμηλός Χαμηλός Ενδιάμεσος Άλλο/λείπει	16 (8,8) 130 (71,4) 34 (18,7) 2 (1,1)	17 (9,4) 133 (73,5) 29 (16,0) 2 (1,1)

	Luspatercept (N = 182)	Εποετίνη άλφα (N = 181)
Κατάσταση ως προς τους δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (βάσει κριτηρίων του ΠΟΥ), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Λείπει	0	1 (0,6)
Κατάσταση μετάλλαξης του <i>SF3B1</i>, n (%)		
Μεταλλαγμένος	114 (62,6)	101 (55,8)
Μη μεταλλαγμένος	65 (35,7)	72 (39,8)
Λείπει	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb=αιμοσφαιρίνη, IPSSR=Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης-Αναθεωρημένο, MDS-SLD=ΜΔΣ με μονογραμμική δυσπλασία, MDS-MLD=ΜΔΣ με πολυγραμμική δυσπλασία, MDS-RS-SLD=ΜΔΣ με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες και μονογραμμική δυσπλασία, MDS-RS-MLD=ΜΔΣ με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες και πολυγραμμική δυσπλασία, MDS/MPN-RS-T=μυελοδυσπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες και θρομβοκυττάρωση, RS+ = με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, RS- = χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, *SF3B1*=μετάλλαξη ΜΔΣ στην υπομονάδα 1Α του παράγοντα ματίσματος 3Β

^α Η ηλκία υπολογίστηκε με βάση την ημερομηνία υπογραφής της συναίνεσης μετά από ενημέρωση.

^β Μετά την εφαρμογή του κανόνα των 14/3 ημερών (μόνο οι τιμές της Hb που έχουν μετρηθεί τουλάχιστον 14 ημέρες μετά από μια μετάγγιση μπορούν να χρησιμοποιηθούν, εκτός εάν πραγματοποιηθεί και άλλη μετάγγιση εντός 3 ημερών μετά την αξιολόγηση της Hb. Εάν πραγματοποιηθεί μετάγγιση εντός 3 ημερών μετά την αξιολόγηση της Hb, η εν λόγω τιμή της Hb θα χρησιμοποιηθεί παρά το ότι έχει προκύψει < 14 ημέρες μετά την προηγούμενη μετάγγιση), η τιμή αναφοράς της Hb (αποτελεσματικότητα) ορίζεται ως η χαμηλότερη τιμή Hb από το κεντρικό ή τοπικό εργαστήριο ή η προ της μετάγγισης Hb από τα αρχεία μεταγγίσεων η οποία εμπίπτει εντός των 35 ημερών πριν από την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης, εάν η τιμή ήταν διαθέσιμη.

^γ Ο αριθμός των μηνών από την ημερομηνία της αρχικής διάγνωσης έως την ημερομηνία της συναίνεσης μετά από ενημέρωση.

^δ Η EPO αναφοράς ορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή της EPO εντός των 35 ημερών πριν από την πρώτη δόση του φαρμάκου μελέτης.

^ε Συλλέχθηκε κατά τις 8 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-002

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 182)	Εποετίνη άλφα (N = 181)
Πρωτεύον τελικό σημείο		
• RBC-TI για 12 εβδομάδες με συσχέτισμένη συνυπάρχουσα μέση αύξηση της Hb ≥ 1,5 g/dL (Εβδομάδες 1-24)		
Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	110 (60,4)	63 (34,8)
(ΔΕ 95%)	(52,9, 67,6)	(27,9, 42,2)
Κοινή διαφορά κινδύνου (ΔΕ 95%) ^α	25,4 (15,8, 35,0)	
Τιμή p	< 0,0001	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	3,1 (2,0, 4,8)	

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 182)	Εποετίνη άλφα (N = 181)
<i>Δευτερεύοντα τελικά σημεία</i>		
• HI-E σύμφωνα με την IWG ≥ 8 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-24)^β		
Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	135 (74,2)	96 (53,0)
(ΔΕ 95%)	(67,2, 80,4)	(45,5, 60,5)
Κοινή διαφορά κινδύνου (ΔΕ 95%) ^α	21,5 (12,2, 30,7)	
Τιμή p	< 0,0001	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	2,8 (1,8, 4,5)	
• RBC-TI για 24 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-48)		
Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	87 (47,8)	56 (30,9)
(ΔΕ 95%)	(40,4, 55,3)	(24,3, 38,2)
Κοινή διαφορά κινδύνου (ΔΕ 95%) ^α	16,3 (7,1, 25,4)	
Τιμή p	0,0003	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	2,3 (1,4, 3,7)	
• RBC-TI για ≥ 24 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-48)	163	167
Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	99 (60,7)	66 (39,5)
(ΔΕ 95%)	(52,8, 68,3)	(32,1, 47,4)
Κοινή διαφορά κινδύνου (ΔΕ 95%) ^α	20,7 (10,8, 30,6)	
Τιμή p	p < 0,0001 ^γ	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	2,6 (1,6, 4,3)	

Hb=αιμοσφαιρίνη, RBC=μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων

^α Με βάση τον έλεγχο CMH στρωματοποιημένο βάσει φορτίου μετάγγισης RBC αναφοράς (< 4, ≥ 4 μονάδες pRBC), κατάστασης RS (RS+, RS-) και επιπέδου sEPO (≤ 200 , > 200 U/L). Παρατίθεται η τιμή p αμφίπλευρου ελέγχου.

^β HI-E=αιματολογική βελτίωση-ερυθροειδής σειρά. Το ποσοστό των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια HI-E σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) του 2006 διατηρήθηκε για μια περίοδο 56 διαδοχικών ημερών κατά τη διάρκεια της υποδεικνυόμενης περιόδου θεραπείας. Για τους ασθενείς με φορτίο μετάγγισης RBC αναφοράς ≥ 4 μονάδων/8 εβδομάδες, το HI-E οριζόταν ως μείωση της μετάγγισης RBC κατά τουλάχιστον 4 μονάδες/8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς με φορτίο μετάγγισης RBC αναφοράς < 4 μονάδων/8 εβδομάδες, το HI-E οριζόταν ως μέση αύξηση της Hb $\geq 1,5$ g/dL για 8 εβδομάδες απουσία των μεταγγίσεων RBC.

^γ Ονομαστική τιμή p

Η θεραπευτική επίδραση του luspatercept στην RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες και στην αύξηση της Hb $\geq 1,5$ g/dL ήταν υψηλότερη από αυτήν της εποετίνης άλφα σε όλες τις κλινικά σημαντικές υποομάδες δημογραφικών χαρακτηριστικών αναφοράς και στις περισσότερες υποομάδες χαρακτηριστικών της νόσου, εκτός από τους ασθενείς χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, όπου η θεραπευτική επίδραση του luspatercept ήταν συγκρίσιμη με αυτήν της εποετίνης άλφα.

• *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα σε ασθενείς ανθεκτικούς ή δυσανεκτικούς σε ESA*

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspatercept αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη Φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο MEDALIST (ACE-536-MDS-001) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία που χρειάζονται μεταγγίσεις RBC (≥ 2 μονάδες/8 εβδομάδες) λόγω ΜΔΣ πολύ χαμηλού, χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου με βάση

το IPSS-R οι οποίοι έχουν δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ($\geq 15\%$). Ασθενείς με ΜΔΣ με del5q ή χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RS-) δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς χρειαζόταν είτε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ESA με ανεπαρκή ανταπόκριση, να μην είναι επιλέξιμοι για ESA (που έχει προσδιοριστεί ότι είναι απίθανο να ανταποκριθούν στη θεραπεία ESA με ερυθροποιητίνη ορού (EPO) > 200 U/L) ή να έχουν δυσανεξία στη θεραπεία ESA.

Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 24 εβδομάδες, κατόπιν συνέχισαν τη θεραπεία εάν είχαν επιδείξει κλινικό όφελος και απουσία εξέλιξης της νόσου. Έγινε άρση τυφλοποίησης στη μελέτη για αναλύσεις, όταν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν διακόψει τη θεραπεία.

Συνολικά 229 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υποδορίως luspatercept 1 mg/kg (N = 153) ή εικονικό φάρμακο (N = 76) κάθε 3 εβδομάδες. Συνολικά 128 (83,7%) και 68 (89,5%) ασθενείς που λάμβαναν luspatercept και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ολοκλήρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας. Συνολικά 78 (51%) και 12 (15,8%) ασθενείς που λάμβαναν luspatercept και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ολοκλήρωσαν 48 εβδομάδες θεραπείας. Επιτρέπεται τιτλοποίηση δόσης έως 1,75 mg/kg. Η δόση θα μπορούσε να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Όλοι οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC), η οποία περιλάμβανε μεταγγίσεις RBC, χηλικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντι-ιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς και χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου για ασθενείς με ΜΔΣ με $< 5\%$ βλάστες μυελού στη μελέτη ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N = 153)	Εικονικό φάρμακο (N = 76)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία^a (έτη) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Ηλικιακές κατηγορίες, n (%)		
≤ 64 ετών	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 ετών	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Φύλο, n (%)		
Άνδρες	94 (61,4)	50 (65,8)
Γυναίκες	59 (38,6)	26 (34,2)
Φυλή, n (%)		
Μαύρη	1 (0,7)	0 (0,0)
Λευκή	107 (69,9)	51 (67,1)
Δεν συλλέγονται ούτε αναφέρονται	44 (28,8)	24 (31,6)
Άλλα	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspatercept (N = 153)	Εικονικό φάρμακο (N = 76)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Κατηγορίες EPO σε ορό (U/L)^β, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 έως 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Λείπει	1 (0,7)	0
Φερριτίνη ορού (μg/L) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
Κατηγορία κινδύνου ταξινόμησης κατά IPSS-R, n (%)		
Πολύ χαμηλός	18 (11,8)	6 (7,9)
Χαμηλός	109 (71,2)	57 (75,0)
Ενδιάμεσος	25 (16,3)	13 (17,1)
Άλλο	1 (0,7)	0
Φορτίο μετάγγισης RBC αναφοράς/ 8 εβδομάδες^γ, n (%)		
≥ 6 μονάδες	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 και < 8 μονάδες	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 και < 12 μονάδες	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 μονάδες	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 μονάδες	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 και < 6 μονάδες	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 μονάδες	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^δ (g/dL) Μέση (ελάχ., μέγ.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Μεταλλαγμένος	149 (92,2)	65 (85,5)
Μη μεταλλαγμένος	12 (7,8)	10 (13,2)
Λείπει	0	1 (1,3)

EPO=ερυθροποιητίνη, Hb=αιμοσφαιρίνη, IPSS-R=Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης-Αναθεωρημένο

^α Η ηλικία υπολογίστηκε με βάση την ημερομηνία υπογραφής της συναίνεσης μετά από ενημέρωση.

^β Η EPO αναφοράς ορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή της EPO μέσα σε 35 ημέρες από την πρώτη δόση του φαρμάκου μελέτης.

^γ Συλλέχθηκε κατά τις 16 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση.

^δ Ως Hb αναφοράς ορίστηκε η τελευταία τιμή που μετρήθηκε κατά ή πριν από την ημερομηνία της πρώτης δόσης του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος (ΥΕΦΠ). Μετά την εφαρμογή του κανόνα 14/3 ημερών, η Hb αναφοράς ορίστηκε ως η χαμηλότερη τιμή της Hb που παρουσιάστηκε εντός 35 ημερών κατά ή πριν από την πρώτη δόση του ΥΕΦΠ.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 153)	Εικονικό φάρμακο (N = 76)
Πρωτεύον τελικό σημείο		
• RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-24) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	24,56 (14,48, 34,64)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	5,065 (2,278, 11,259)	
τιμή p ^α	< 0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία		
• RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-24) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	20,00 (10,92, 29,08)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	5,071 (2,002, 12,844)	
τιμή p ^α	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-48) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %) ^β	51 (33,3)	9 (11,8)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	21,37 (11,23, 31,51)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%) ^α	4,045 (1,827, 8,956)	
τιμή p ^α	0,0003	
Συχνότητα συμβάντος μετάγγισης^γ		
• Εβδομάδες 1-24 Ενδιάμεσος ρυθμός μετάγγισης (ΔΕ 95%)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Σχετικός κίνδυνος έναντι εικονικού φαρμάκου	0,68 (0,58, 0,80)	
• Εβδομάδες 25-48 Ενδιάμεσος ρυθμός μετάγγισης (ΔΕ 95%)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Σχετικός κίνδυνος έναντι εικονικού φαρμάκου	0,72 (0,60, 0,86)	
Μονάδες μετάγγισης RBC^γ		
• Εβδομάδες 1-24 Φορτίο μετάγγισης αναφοράς <6 μονάδες/8 εβδομάδες Μέση τιμή LS (SE) ΔΕ 95% για μέση τιμή LS	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Φορτίο μετάγγισης αναφοράς ≥6 μονάδες/8 εβδομάδες Μέση τιμή LS (SE) ΔΕ 95% για μέση τιμή LS	18,9(0,93) 17,1, 20,8	23,7(1,32) 21,1, 26,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 153)	Εικονικό φάρμακο (N = 76)
• Εβδομάδες 25-48 Φορτίο μετάγγισης αναφοράς <6 μονάδες/8 εβδομάδες Μέση τιμή LS (SE) ΔΕ 95% για μέση τιμή LS	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Φορτίο μετάγγισης αναφοράς ≥6 μονάδες/8 εβδομάδες Μέση τιμή LS (SE) ΔΕ 95% για μέση τιμή LS	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-3,3(1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: Ανεξαρτησία από μεταγγίσεις RBC, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

^aΈλεγχος CMH που στρωματοποιήθηκε βάσει του μέσου φορτίου μετάγγισης αναφοράς (≥ 6 μονάδες έναντι < 6 μονάδων ανά 8 εβδομάδες) και βαθμολογία IPSS-R αναφοράς (πολύ χαμηλή ή χαμηλή έναντι ενδιάμεσης).

^β Μετά από την επίσκεψη αξιολόγησης της νόσου την Εβδομάδα 25, οι ασθενείς που δεν αποκόμιζαν πλέον όφελος, διέκοψαν την αγωγή, ορισμένοι ασθενείς με εικονικό φάρμακο συνεισέφεραν δεδομένα προς αξιολόγηση σε επόμενο χρονικό σημείο σε σύγκριση με το luspatercept (N = 12 έναντι N = 78, αντίστοιχα).

^γ Εκ των υστέρων ανάλυση χρησιμοποιώντας καταλογισμό αναφοράς.

Ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα υπέρ του luspatercept έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στις περισσότερες υποομάδες που αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ανεξαρτησία από μετάγγιση ≥ 12 εβδομάδες (κατά την εβδομάδα 1 έως την εβδομάδα 24), περιλαμβανομένων ασθενών με υψηλό επίπεδο αναφοράς ενδογενούς EPO (200-500 U/L) (23,3% έναντι 0%, ερευνητική ανάλυση).

Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ομάδα με φορτίο μετάγγισης ≥ 8 μονάδες/8 εβδομάδες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με φορτίο μετάγγισης > 12 μονάδων/8 εβδομάδες.

Ερευνητικά ευρήματα

Πίνακας 12: Ερευνητικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΜΑΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 153)	Εικονικό φάρμακο (N = 76)
mHI-E^a		
• Εβδομάδες 1-24 Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(ΔΕ 95%)	(44,72, 61,05)	(5,56, 21,29)
Μείωση μεταγγίσεων RBC 4 μονάδων/8 εβδομάδες, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Μέση αύξηση Hb $\geq 1,5$ g/dL για 8 εβδομάδες, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Εβδομάδες 1-48 Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(ΔΕ 95%)	(50,59, 66,71)	(9,43, 27,47)
Μείωση μεταγγίσεων RBC 4 μονάδων/8 εβδομάδες, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Μέση αύξηση Hb $\geq 1,5$ g/dL για 8 εβδομάδες, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 153)	Εικονικό φάρμακο (N = 76)
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς της μέσης φερριτίνης ορού με καταλογισμό από την τιμή αναφοράς (πληθυσμός ITT)		
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς της μέσης φερριτίνης ορού υπολογιζόμενης ως μέσου όρου από την Εβδομάδα 9 έως την Εβδομάδα 24 (μg/L) ^β Μέση τιμή LS (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
ΔΕ 95% για μέση τιμή LS	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Σύγκριση θεραπείας (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου)^γ		
Μέση διαφορά LS (SE)	-180,1 (65,81)	
ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-309,8, -50,4	

Hb=αιμοσφαιρίνη

^α mHI-E = τροποποιημένη αιματολογική βελτίωση - ερυθροειδής. Το ποσοστό των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια HI-E σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) του 2006 διατηρήθηκε για μια περίοδο 56 διαδοχικών ημερών κατά τη διάρκεια της υποδεικνυόμενης περιόδου θεραπείας. Για τους ασθενείς με φορτίο μετάγγισης RBC αναφοράς ≥ 4 μονάδων/8 εβδομάδες, το mHI-E ορίστηκε ως μείωση στη μετάγγιση RBC τουλάχιστον 4 μονάδων/8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς με φορτίο μετάγγισης RBC αναφοράς < 4 μονάδων/8 εβδομάδες, το mHI-E ορίστηκε ως μέση αύξηση της Hb $\geq 1,5$ g/dL για 8 εβδομάδες απουσία των μεταγγίσεων RBC.

^β Εάν κάποιος ασθενής δεν διαθέτει τιμή φερριτίνης ορού εντός του προκαθορισμένου διαστήματος μετά την αρχική αξιολόγηση, η φερριτίνη ορού υπολογίζεται από την τιμή αναφοράς.

^γ Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση συνδιακύμανσης για τη σύγκριση της θεραπευτικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων (συμπεριλαμβανομένης της ονομαστικής τιμής p), χρησιμοποιώντας τη μεταβολή της φερριτίνης ορού ως την εξαρτώμενη μεταβλητή, τη θεραπευτική ομάδα (2 επίπεδα) ως παράγοντα και την τιμή αναφοράς φερριτίνης ορού ως συμμεταβλητή, με διαστρωμάτωση ανά μέση απαίτηση αναφοράς μετάγγισης RBC (≥ 6 μονάδες έναντι < 6 μονάδων RBC ανά 8 εβδομάδες) και IPSS-R αναφοράς (πολύ χαμηλού ή χαμηλού έναντι ενδιάμεσου κινδύνου).

Η διάμεση διάρκεια της μεγαλύτερης περιόδου που είναι ανεξάρτητη από μετάγγιση με RBC (RBC-TI) μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στο σκέλος θεραπείας με luspatercept, ήταν 30,6 εβδομάδες.

Συνολικά το 62,1% (36/58) των ατόμων που αποκρίθηκαν στο luspatercept οι οποίοι πέτυχαν RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες από τις Εβδομάδες 1-24 είχαν 2 ή περισσότερα επεισόδια RBC-TI τη στιγμή της ανάλυσης.

- *Εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία*

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspatercept αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που χρειάζονται μεταγγίσεις RBC (6-20 μονάδες RBC/24 εβδομάδες) χωρίς περίοδο ελεύθερη μεταγγίσεων > 35 ημερών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Οι ασθενείς και στο σκέλος του luspatercept και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 48 και έως 96 εβδομάδες. Μετά την άρση τυφλοποίησης, οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο μπόρεσαν να περάσουν στο luspatercept.

Συνολικά 336 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υποδορίως luspatercept 1 mg/kg (N = 224) ή εικονικό φάρμακο (N = 112) κάθε 3 εβδομάδες. Επιτρέπεται τιτλοποίηση δόσης έως 1,25 mg/kg. Η δόση μπορούσε να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Όλοι οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν BSC, η οποία περιελάμβανε μεταγγίσεις RBC, χηλικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντι-ιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με Hb S/β-θαλασσαιμία ή άλφα (α)-θαλασσαιμία ή που έπασχαν από βλάβη μείζονος οργάνου (ηπατική νόσο, καρδιακή νόσο, πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια). Ασθενείς με πρόσφατη

DVT ή εγκεφαλικό επεισόδιο ή πρόσφατη χρήση αγωγής με ESA, ανοσοκατασταλτικά ή υδροξυουρία αποκλείστηκαν επίσης. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς και χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου για ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Εικονικό φάρμακο (N = 112)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία (έτη) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Ηλικιακές κατηγορίες, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 έως ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Φύλο, n (%)		
Άνδρες	92 (41,1)	49 (43,8)
Γυναίκες	132 (58,9)	63 (56,3)
Φυλή, n (%)		
Ασιατική	81 (36,2)	36 (32,1)
Μαύρη	1 (0,4)	0
Λευκή	122 (54,5)	60 (53,6)
Δεν συλλέγονται ούτε αναφέρονται	5 (2,2)	5 (4,5)
Άλλα	15 (6,7)	11 (9,8)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Κατώφλι Hb προ μετάγγισης^α, περίοδος προσαρμογής 12 εβδομάδων (g/dL) Διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη)	9,30 (4,6, 11,4)	9,14 (6,2, 11,5)
Φορτίο μετάγγισης αναφοράς 12 εβδομάδες Διάμεση (ελάχ., μέγ.) (μονάδες/12 εβδομάδες) (Εβδομάδα -12 έως Ημέρα 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Ομαδοποίηση γονιδιακής μετάλλαξης β-θαλασσαιμίας, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Μη β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Λείπει ^β	1 (0,4)	0

^α Ως κατώφλι 12 εβδομάδων προ μετάγγισης ορίστηκε η διάμεση όλων των τεκμηριωμένων τιμών Hb προ μεταγγίσεων για έναν ασθενή κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων πριν από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1.

^β Η κατηγορία «Λείπει» περιλαμβάνει ασθενείς στον πληθυσμό που δεν είχαν αποτέλεσμα για την παράμετρο που παρατίθεται.

Έγινε άρση τυφλοποίησης στη μελέτη για αναλύσεις, όταν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν διακόψει τη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 14: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 224)	Εικονικό φάρμακο (N = 112)
Πρωτεύον τελικό σημείο		
≥ 33% μείωση από την τιμή αναφοράς στο φορτίο μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες σε σύγκριση με το διάστημα των 12 εβδομάδων πριν τη θεραπεία		
Εβδομάδες 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	16,5 (10,0, 23,1)	
Τιμή p ^β	< 0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία		
Εβδομάδες 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	16,1 (9,8, 22,3)	
Τιμή p ^β	< 0,0001	
≥ 50% μείωση από την τιμή αναφοράς στο φορτίο μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες σε σύγκριση με το διάστημα των 12 εβδομάδων πριν τη θεραπεία		
Εβδομάδες 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	5,4 (1,2, 9,5)	
Τιμή p ^β	0,0402	
Εβδομάδες 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	9,4 (5,0, 13,7)	
Τιμή p ^β	0,0017	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

^α Η διαφορά στις αναλογίες (luspatercept + BSC – εικονικό φάρμακο + BSC) και 95% ΔΕ εκτιμάται από τον ακριβή έλεγχο χωρίς συνθήκες.

^β Τιμή p από τον έλεγχο Cochran Mantel-Haenszel που στρωματοποιήθηκε ανά γεωγραφική περιοχή.

Ερευνητικά ευρήματα

Πίνακας 15: Ερευνητικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 224)	Εικονικό φάρμακο (N = 112)
≥ 33% μείωση από την τιμή αναφοράς του φορτίου μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες, συγκριτικά με το διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία		
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*	173 (77,2)	39 (34,8)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	42,4 (31,5, 52,5)	
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*	116 (51,8)	3 (2,7)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	49,1 (41,3, 56,2)	
≥ 50% μείωση από την τιμή αναφοράς του φορτίου μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες, συγκριτικά με το διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία		
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*	112 (50,0)	9 (8,0)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	42,0 (32,7, 49,9)	

Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 224)	Εικονικό φάρμακο (N = 112)
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*	53 (23,7)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ) ^α	22,8 (16,5, 29,1)	
Μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων (LS) από την τιμή αναφοράς στο φορτίο μετάγγισης (μονάδες RBC/48 εβδομάδες)		
Εβδομάδες 1 έως Εβδομάδα 48 Μέση τιμή LS	-4,69	+1,17
Μέση διαφορά LS (luspatercept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ) ^β	-5,86 (-7,04, -4,68)	
Εβδομάδες 49 έως Εβδομάδα 96 Μέση τιμή LS	-5,43	+1,80
Μέση διαφορά LS (luspatercept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ) ^β	-7,23 (-13,84, -0,62)	

ANCOVA = ανάλυση συνδιακύμανσης, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

^α Η διαφορά στις αναλογίες (luspatercept + BSC – εικονικό φάρμακο + BSC) και 95% ΔΕ εκτιμάται από την ανεξάρτητη ακρίβεια του στατιστικού τεστ.

^β Οι εκτιμήσεις βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA με τις γεωγραφικές περιοχές και το φορτίο μετάγγισης αναφοράς ως συμμεταβλητές.

* Οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο αξιολογούνται έως και πριν από την μετάβαση σε luspatercept. Για τις κυλιόμενες αναλύσεις σε οποιαδήποτε διαδοχική 12/24 εβδομάδες, το σκέλος θεραπείας με luspatercept δεν περιλαμβάνει ασθενείς με εικονικό φάρμακο που πέρασαν στο luspatercept.

Μείωση των μέσων επιπέδων φερριτίνης στον ορό παρατηρήθηκε από την τιμή αναφοράς στο σκέλος του luspatercept σε σύγκριση με την αύξηση στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 (-235,56 μg/L έναντι +107,03 μg/L που οδήγησε σε διαφορά στη μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων της θεραπείας κατά -342,59 μg/L (95% ΔΕ: -498,30, -186,87)).

Συνολικά το 85% (147/173) των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στο luspatercept και πέτυχαν τουλάχιστον 33% μείωση του φορτίου μεταγγίσεων κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε διαστήματος 12 διαδοχικών εβδομάδων πέτυχαν 2 ή περισσότερα επεισόδια ανταπόκρισης τη στιγμή της ανάλυσης.

Μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspatercept αξιολογήθηκαν στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία (συγκέντρωση της Hb ≤ 10 g/dL).

Συνολικά 145 ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν μεταγγίσεις RBC (0-5 μονάδες RBC στην περίοδο των 24 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση), με επίπεδο Hb αναφοράς ≤ 10 g/dL (οριζόμενο ως ο μέσος όρος τουλάχιστον 2 μετρήσεων της Hb σε απόσταση ≥ 1 εβδομάδας εντός 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση), τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν luspatercept (N = 96) ή εικονικό φάρμακο (N = 49) υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά την τυχαιοποίηση με βάση το επίπεδο Hb αναφοράς και τις αναφερόμενες από τον ασθενή εκβάσεις (PRO) στη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία (NTDT) (εργαλείο μέτρησης NTDT-PRO) βάσει της εβδομαδιαίας βαθμολογίας για τον τομέα κόπωσης/αδυναμίας (T/W). Επιτρεπόταν η τιτλοποίηση της δόσης έως τα 1,25 mg/kg. Η δόση μπορούσε να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Συνολικά, στο 53% των ασθενών που λάμβαναν luspatercept (N = 51) και στο 92% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (N = 45) η δόση αυξήθηκε έως τα 1,25 mg/kg εντός της περιόδου θεραπείας 48 εβδομάδων. Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν luspatercept, το 96% εκτέθηκε για 6 μήνες ή περισσότερο και το 86% εκτέθηκε για 12 μήνες ή περισσότερο. Συνολικά, 89 (92,7%) ασθενείς που λάμβαναν luspatercept και 35 (71,4%) ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ολοκλήρωσαν 48 εβδομάδες θεραπείας.

Όλοι οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν BSC, η οποία περιλάμβανε μεταγγίσεις RBC, χηλικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντι-ιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Η συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία για την αναιμία με μεταγγίσεις αίματος επιτρεπόταν, κατά την κρίση του ιατρού, για τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τα συμπτώματα που συσχετίζονταν με αναιμία (π.χ. αιμοδυναμική ή πνευμονική δυσλειτουργία που απαιτεί θεραπεία) ή συννοσηρότητες. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με Hb S/β-θαλασσαιμία ή άλφα (α)-θαλασσαιμία ή ασθενείς που είχαν βλάβη μείζονος οργάνου (ηπατική νόσο, καρδιακή νόσο, πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια), ενεργό ηπατίτιδα C ή B, ή HIV. Ασθενείς με πρόσφατη DVT ή εγκεφαλικό επεισόδιο ή πρόσφατη χρήση αγωγής με ESA, ανοσοκατασταλτικά ή υδροξυουρία, ή υπό χρόνια αγωγή με αντιπηκτικά ή αρρυθμιστή υπέρταση αποκλείστηκαν επίσης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκε μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών με συννοσηρότητες που συσχετίζονταν με την υποκείμενη αναιμία, όπως πνευμονική υπέρταση, ηπατική και νεφρική νόσος και διαβήτης.

Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-002 παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς και χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου για ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-002

	Πληθυσμός ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Εικονικό φάρμακο (N = 49)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία (έτη) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	39,5 (18, 71)	41 (19, 66)
Φύλο, n (%) Ανδρες Γυναίκες	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Φυλή, n (%) Ασιατική Λευκή Άλλη	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Διάγνωση β-θαλασσαιμίας, n (%) β-θαλασσαιμία HbE/β-θαλασσαιμία β-θαλασσαιμία συνδυασμένη με α-θαλασσαιμία	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Επίπεδο Hb αναφοράς^a (g/dL) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	8,2 (5,3, 10,1)	8,1 (5,7, 10,1)
Ασθενείς με κατηγορία μέσου επιπέδου Hb^a αναφοράς (g/dL), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Βαθμολογία αναφοράς στο NTDT-PRO T/W^β, n (%) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	4,3 (0, 9,5)	4,1 (0,4, 9,5)
Κατηγορία βαθμολογία αναφοράς στο NTDT-PRO T/W^β, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)

	Πληθυσμός ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Εικονικό φάρμακο (N = 49)
Φορτίο μετάγγισης αναφοράς (μονάδες/24 εβδομάδες) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Σπληνεκτομή, n (%) Ναι	34 (35,4)	26 (53,1)
LIC βάσει MRI (mg/g dw)^γ, n Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	95 3,9 (0,8, 39,9)	47 4,1 (0,7, 28,7)
Μέγεθος σπλήνα βάσει MRI (cm³), n Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	60 879,9 (276,1, 2419,0)	22 1077,0 (276,5, 2243,0)
Χρήση αγωγής με χηλικούς παράγοντες σιδήρου κατά την έναρξη, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Φερριτίνη ορού κατά την έναρξη (μg/L)^δ Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	456,5 (30,0, 3528,0)	360,0 (40,0, 2265,0)

Hb = αιμοσφαιρίνη, HbE = αιμοσφαιρίνη E, ICT = αγωγή με χηλικούς παράγοντες σιδήρου, LIC = συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ, μέγ. = μέγιστη, ελάχ. = ελάχιστη, MRI = μαγνητική τομογραφία, NTDT-PRO T/W = βαθμολογία στον τομέα κόπωσης/αδυναμίας του εργαλείου αναφερόμενων από τον ασθενή εκβάσεων στη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία

^α Μέση τιμή από τουλάχιστον 2 τιμές Hb από το κεντρικό εργαστήριο κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής 28 ημερών.

^β Ως βαθμολογία αναφοράς οριζόταν ο μέσος όρος των βαθμολογιών που δεν έλειπαν για τον τομέα T/W του NTDT-PRO, για διάστημα 7 ημερών πριν την ημέρα 1 της δόσης 1.

^γ Η τιμή της LIC ήταν είτε η τιμή που συλλέχθηκε από το ηλεκτρονικό έντυπο αναφοράς περιστατικού (eCRF) είτε η τιμή που προήλθε από την παράμετρο T2*, R2* ή R2, ανάλογα με το ποιες τεχνικές και λογισμικό χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση της LIC με MRI.

^δ Η μέση φερριτίνη του ορού κατά την έναρξη υπολογίστηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων την ή πριν την ημέρα 1 της δόσης 1. Η χρήση αγωγής με χηλικούς παράγοντες σιδήρου κατά την έναρξη υπολογίστηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων την ή πριν την ημέρα 1 της δόσης 1.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 17: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-002

	Πληθυσμός ITT	
Τελικό σημείο	Luspatercept (N = 96)	Εικονικό φάρμακο (N = 49)
Πρωτεύον τελικό σημείο Αύξηση από την τιμή αναφοράς ≥ 1 g/dL στη μέση Hb επί διαστήματος 12 συνεχόμενων εβδομάδων (σε απουσία μεταγγίσεων)		
• Εβδομάδες 13-24 Ποσοστό ανταπόκρισης ^α , n [(%) (ΔΕ 95%)] ^β	74 [(77,1) (67,4, 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0, 7,3)]
τιμή p ^γ	< 0,0001	

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, Hb = αιμοσφαιρίνη

^α Ορίζομενο ως αριθμός ασθενών με αύξηση της Hb ≥ 1 g/dL απουσία μεταγγίσεων RBC σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς (δηλαδή, ο μέσος όρος ≥ 2 μετρήσεων της Hb σε απόσταση ≥ 1 εβδομάδας η μία από την άλλη, εντός 4 εβδομάδων πριν την ημέρα 1 της δόσης 1).

^β Το ΔΕ 95% για το ποσοστό ανταπόκρισης (%) εκτιμήθηκε από τον ακριβή έλεγχο Clopper-Pearson.

^γ Ο λόγος πιθανοτήτων (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) με ΔΕ 95% και τιμή p εκτιμήθηκαν από τον έλεγχο CMH στρωματοποιημένο βάσει κατηγορίας Hb αναφοράς ($< 8,5$ έναντι $\geq 8,5$ g/dL) και βάσει κατηγορίας βαθμολογίας αναφοράς στον τομέα T/W του NTDT-PRO (≥ 3 έναντι < 3) που ορίστηκαν κατά την τυχαιοποίηση ως συμμεταβλητές.

Σημείωση: Οι ασθενείς με έλλειψη τιμής Hb τις εβδομάδες 13-24 ταξινομήθηκαν στην ανάλυση ως μη ανταποκριθέντες.

Συνολικά το 77,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterecept πέτυχαν μια αύξηση από την τιμή αναφοράς ≥ 1 g/dL στη μέση Hb επί διαστήματος 12 συνεχόμενων εβδομάδων (σε απουσία μεταγγίσεων) (Εβδομάδες 13-24). Αυτή η επίδραση διατηρήθηκε στο 57,3% των ασθενών που έφτασαν στην Εβδομάδα 144 της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

- *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Reblozyl σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

- *β-θαλασσαιμία*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Reblozyl σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας άνω των 6 ετών με β-θαλασσαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς, το luspaterecept απορροφάται βραδέως μετά την υποδόρια χορήγηση, με το C_{max} σε ορό που παρατηρείται συχνά, περίπου 7 ημέρες μετά τη δόση σε όλα τα επίπεδα δόσης. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) του πληθυσμού υποδηλώνει ότι η απορρόφηση του luspaterecept στην κυκλοφορία είναι γραμμική στο εύρος των δόσεων που μελετώνται και η απορρόφηση δεν επηρεάζεται σημαντικά από την θέση της υποδόριας ένεσης (άνω βραχίονας, μηρός ή κοιλιακή χώρα). Η διατομική μεταβλητότητα της AUC ήταν περίπου 37% τόσο σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία όσο και σε ασθενείς με ΜΔΣ.

Κατανομή

Στις συνιστώμενες δόσεις, ο γεωμετρικός μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν 9,56 L για ασθενείς με ΜΔΣ και 7,26 L για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Ο μικρός όγκος κατανομής υποδεικνύει ότι το luspaterecept περιορίζεται κυρίως σε εξωκυτταρικά υγρά, που συνάδουν με τη μεγάλη μοριακή μάζα του.

Βιομετασχηματισμός

Το luspaterecept αναμένεται να καταβολιστεί σε αμινοξέα με γενική διαδικασία αποικοδόμησης πρωτεϊνών.

Αποβολή

Το luspaterecept δεν αναμένεται να εκκρίνεται στα ούρα λόγω της μεγάλης μοριακής της μάζας που είναι πάνω από το όριο αποκλεισμού μεγέθους πειραματικής διήθησης. Στις συνιστώμενες δόσεις, η γεωμετρική μέση φαινομενική ολική κάθαρση ήταν 0,47 L/ημέρα για ασθενείς με ΜΔΣ και 0,44 L/ημέρα για β-θαλασσαιμία. Ο γεωμετρικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό ήταν περίπου 14,1 ημέρες για τους ασθενείς με ΜΔΣ και 11 ημέρες για ασθενείς με β-θαλασσαιμία.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η αύξηση της $C_{\max}$ του luspatercept και της AUC στον ορό είναι περίπου ανάλογη με τις αυξήσεις της δόσης από 0,125 σε 1,75 mg/kg. Η κάθαρση του luspatercept ήταν ανεξάρτητη από τη δόση ή τον χρόνο.

Όταν χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες, η συγκέντρωση του luspatercept στον ορό φθάνει στη σταθερή κατάσταση μετά από 3 δόσεις, με αναλογία συσσώρευσης περίπου 1,5.

Ανταπόκριση της Hb

Σε ασθενείς που έλαβαν < 4 μονάδες μετάγγισης RBC εντός 8 εβδομάδων πριν από τη μελέτη, η Hb αυξήθηκε εντός 7 ημερών από την έναρξη της θεραπείας και η αύξηση συσχετίστηκε με τον χρόνο μέχρι να επιτευχθεί η $C_{\max}$ του luspatercept. Η μεγαλύτερη μέση αύξηση της Hb παρατηρήθηκε μετά την πρώτη δόση, ενώ παρατηρήθηκαν επιπλέον μικρότερες αυξήσεις μετά από επακόλουθες δόσεις. Τα επίπεδα της Hb επανήλθαν στην τιμή έναρξης περίπου 6 έως 8 εβδομάδες από την τελευταία δόση (0,6 έως 1,75 mg/kg). Η αύξηση της έκθεσης του luspatercept (AUC) στον ορό συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση Hb σε ασθενείς με ΜΔΣ ή β-θαλασσαιμία που ήταν ανθεκτικοί ή δυσανεκτικοί σε ESA.

Σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία που είχαν φορτίο μετάγγισης αναφοράς 0 έως 5 μονάδων εντός 24 εβδομάδων, η αυξανόμενη έκθεση στο luspatercept στον ορό (μέσος όρος AUC σε συνάρτηση με τον χρόνο) συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης μιας αύξησης της Hb (≥ 1 g/dL ή $\geq 1,5$ g/dL) και μεγαλύτερη διάρκεια τέτοιων αυξήσεων της Hb. Η συγκέντρωση του luspatercept στον ορό που πέτυχε το 50% της μέγιστης διεγερτικής επίδρασης στην παραγωγή της Hb εκτιμήθηκε σε 7,6 µg/mL.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς ηλικιακού εύρους από 27 έως 95 και 18 έως 71 ετών, για τους ασθενείς με ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, αντίστοιχα, με μέση ηλικία τα 72,5 έτη για τους ασθενείς με ΜΔΣ και τα 33 έτη για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην AUC ή την κάθαρση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων σε ασθενείς με ΜΔΣ (≤ 64 , 65-74 και ≥ 75 ετών) ή σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία (18 έως 71 ετών).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (BIL, ALT και AST $\leq$ ULN, N = 62 για ασθενείς με β-θαλασσαιμία και N = 311 για ασθενείς με ΜΔΣ), ήπια ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 1 – 1,5 x ULN και ALT ή AST > ULN, N = 89 για ασθενείς με β-θαλασσαιμία και N = 126 για ασθενείς με ΜΔΣ), μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 1,5 – 3 x ULN, οποιαδήποτε ALT ή AST, N = 157 για ασθενείς με β-θαλασσαιμία και N = 32 για ασθενείς με ΜΔΣ), ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 3 x ULN, οποιαδήποτε ALT ή AST, N = 73 για ασθενείς με β-θαλασσαιμία και N = 1 για ασθενείς με ΜΔΣ) όπως ορίζεται από τα κριτήρια περί ηπατικής δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις των κατηγοριών ηπατικής λειτουργίας, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST, μέχρι 3 x ULN) και αυξημένα συνολικά BIL (4 – 246 µmol/L) στην κάθαρση του luspatercept. Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη μέση $C_{\max}$ σταθερής κατάστασης και στην AUC σε ομάδες ηπατικής λειτουργίας. Τα ΦΚ δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST) ≥ 3 x ULN. Δεν υπάρχουν ΦΚ δεδομένα για ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (κατηγορίες A, B και C κατά Child-Pugh) καθώς δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη συγκεκριμένα για αυτόν τον σκοπό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ατομικός eGFR ≥ 90 mL/min, N = 302 για ασθενείς με β-θαλασσαιμία και

N = 169 για ασθενείς με ΜΔΣ), ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ατομικός eGFR 60 έως 89 mL/min, N = 74 για ασθενείς με β-θαλασσαιμία και N = 204 για ασθενείς με ΜΔΣ) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (ατομικός eGFR 30 έως 59 mL/min, N = 4 για ασθενείς με β-θαλασσαιμία και N = 88 για ασθενείς με ΜΔΣ) όπως ορίστηκε από τον τύπο τροποποίησης του διαιτολογίου στη νεφρική νόσο (MDRD). Η έκθεση στο luspaterecept στον ορό (AUC) σε σταθερή κατάσταση ήταν 24% έως 41% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα ΦΚ δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ατομικός eGFR < 30 mL/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Άλλοι εγγενείς παράγοντες

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά πληθυσμού δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην AUC του luspaterecept ή στην κάθαρση: φύλο και φυλή (Ασιατική έναντι Λευκής).

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του luspaterecept: επίπεδο ερυθροποιητίνης στον ορό (2,4–1.680 U/L για ασθενείς με β-θαλασσαιμία και 7,80 – 2.920 U/L για ασθενείς με ΜΔΣ), φορτίο μετάγγισης RBC (0–43,4 μονάδες/24 εβδομάδες), δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ΜΔΣ, προσδιορισμός γονότυπου β-θαλασσαιμίας (β0/β0 έναντι μη-β0/β0) και σπληνεκτομή.

Ο όγκος κατανομής και κάθαρσης του luspaterecept αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους (33–124 kg), υποστηρίζοντας το δοσολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα μονής και επαναλαμβανόμενης δόσης

Μετά από επανειλημμένη χορήγηση του luspaterecept σε επιμύες, οι τοξικότητες περιελάμβαναν: μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα, συμφόρηση, νέκρωση ή/και ενανθράκωση των επινεφριδίων, ηπατοκυτταρική διαδικασία σχηματισμού κενотоπίων και νέκρωση, ενανθράκωση του αδενικού στομάχου και μειωμένα βάρη καρδιάς και πνευμόνων χωρίς σχετικά ιστολογικά ευρήματα. Σε αρκετές μελέτες σε επιμύες και κουνέλια σημειώθηκε κλινική παρατήρηση πρησμένων οπίσθιων άκρων/ποδιών (συμπεριλαμβανομένων των μελετών νεανικής και αναπαραγωγικής τοξικότητας). Σε έναν νεαρό επιμύ, αυτό συσχετίστηκε ιστοπαθολογικά με σχηματισμό νέου οστού, ίνωση και φλεγμονή. Η μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα παρατηρήθηκε και σε πιθήκους. Πρόσθετες τοξικότητες σε πιθήκους περιελάμβαναν: αγγειακό εκφυλισμό και φλεγμονώδεις διηθήσεις στο χοριοειδές πλέγμα.

Στη μελέτη τοξικότητας 6 μηνών, τη μελέτη μεγαλύτερης διάρκειας σε πιθήκους, το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 0,3 mg/kg (0,3 φορές περισσότερο από την κλινική έκθεση στα 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες). Δεν εντοπίστηκε NOAEL σε επιμύες και το χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (LOAEL) στην 3μηνιαία μελέτη επιμυών ήταν 1 mg/kg (0,9 φορές περισσότερο από την κλινική έκθεση στα 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες).

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ούτε καρκινογένεσης ούτε μεταλλαξιογένεσης με το luspaterecept. Αιματολογικές κακοήθειες παρατηρήθηκαν σε 3 από τους 44 επιμύες που εξετάστηκαν στην ομάδα υψηλότερης δόσης (10 mg/kg) στην οριστική μελέτη νεανικής τοξικότητας. Η εμφάνιση αυτών των όγκων σε νεαρά ζώα είναι ασυνήθιστη και δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση τους με τη θεραπεία με luspaterecept. Στη δόση των 10 mg/kg, στην οποία παρατηρήθηκαν όγκοι, η έκθεση αποτελεί πολλαπλάσιο της έκθεσης περίπου 4 φορές επί της εκτιμώμενης έκθεσης σε κλινική δόση 1,75 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες.

Δεν παρατηρήθηκαν άλλες πολλαπλασιαστικές ή προ-νεοπλασματικές αλλοιώσεις που να αποδίδονται στο luspatercept σε οποιοδήποτε είδος, σε άλλες μη κλινικές μελέτες ασφάλειας που διεξήχθησαν με το luspatercept, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης 6 μηνών σε πιθήκους.

Γονιμότητα

Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επιμύες, η χορήγηση luspatercept σε θηλυκά, σε δόσεις υψηλότερες από την τρέχουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση, μείωσε τον μέσο αριθμό των ωχρών σωματίων, των εμφυτευμάτων και των βιώσιμων εμβρύων. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοια αποτελέσματα όταν η έκθεση σε ζώα ήταν 1,5 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα σε θηλυκούς επιμύες ήταν αναστρέψιμες μετά από μια περίοδο αποδρομής 14 εβδομάδων.

Η χορήγηση του luspatercept σε αρσενικούς επιμύες, σε δόσεις υψηλότερες από την τρέχουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα ή στην ικανότητά τους να ζευγαρώνουν και να παράγουν βιώσιμα έμβρυα. Η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε σε αρσενικούς επιμύες απέδωσε έκθεση περίπου 7 φορές την κλινική έκθεση.

Εμβρυϊκή ανάπτυξη (EFD)

Διεξήχθησαν τοξικολογικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (μελέτες εύρεσης εύρους και οριστικές μελέτες) σε εγκύους επιμύες και κουνέλια. Στις οριστικές μελέτες χορηγήθηκαν δόσεις έως 30 mg/kg ή 40 mg/kg κάθε εβδομάδα, δύο φορές κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Το luspatercept ήταν ένας επιλεκτικός παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας (το φράγμα δεν επηρεάστηκε, το έμβρυο επηρεάστηκε) στον επιμύ και ένας παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας της μητέρας και του εμβρύου (επηρεάστηκε και η μητέρα και το έμβρυο) στο κουνέλι. Παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές επιδράσεις και στα δύο είδη και συμπεριλάμβαναν μειώσεις στον αριθμό των ζώντων εμβρύων και στα σωματικά βάρη του εμβρύου, αυξήσεις στις απορροφήσεις, στις απώλειες μετά την εμφύτευση και στις σκελετικές μεταβολές και στα έμβρυα των κουνελιών, παραμορφώσεις στα πλευρά και τους σπονδύλους. Και στα δύο είδη, οι επιδράσεις του luspatercept παρατηρήθηκαν στις μελέτες EFD στη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, στα 5 mg/kg, που αντιστοιχεί σε εκτιμώμενη έκθεση σε επιμύες και κουνέλια περίπου 2,7 και 5,5 φορές μεγαλύτερη, αντίστοιχα, από την εκτιμώμενη κλινική έκθεση.

Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

Σε μελέτη προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης, με επίπεδα δόσης 3, 10 ή 30 mg/kg χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες από την ημέρα της κύησης (GD) 6 έως τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 20, τα ανεπιθύμητα ευρήματα σε όλες τις δόσεις αποτελούνταν από χαμηλότερα από F₁ σωματικά βάρη των νεογνών και στα δύο φύλα κατά τη γέννηση, καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας και μετά τον απογαλακτισμό (PND 28), τα κατώτερα σωματικά βάρη κατά την πρώιμη περίοδο προ του ζευγαρώματος (Εβδομάδες 1 και 2) στα θηλυκά F₁ (ανεπιθύμητα μόνο στα 30 mg/kg/δόση) και τα κατώτερα σωματικά βάρη στα αρσενικά F₁ κατά τη διάρκεια των περιόδων πριν από το ζευγάρωμα, της σύζευξης και μετά το ζευγάρωμα, και μικροσκοπικά νεφρολογικά ευρήματα στα νεογνά F₁. Επιπλέον, τα μη ανεπιθύμητα ευρήματα περιελάμβαναν καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση του αρσενικού στα 10 και 30 mg/kg/δόση. Η καθυστέρηση στην ανάπτυξη και τα ανεπιθύμητα νεφρολογικά ευρήματα, στη γενιά F₁, απέκλεισε τον προσδιορισμό ενός NOAEL για τη γενική και αναπτυξιακή τοξικότητα του F₁. Ωστόσο, δεν υπήρξε κάποια επίδραση στους δείκτες συμπεριφοράς, στη γονιμότητα ή στις αναπαραγωγικές παραμέτρους σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης σε οποιοδήποτε φύλο, συνεπώς το NOAEL για εκτιμήσεις συμπεριφοράς, γονιμότητας και αναπαραγωγικής λειτουργίας στα ζώα F₁ θεωρήθηκε η 30 mg/kg/δόση. Το luspatercept μεταφέρεται μέσω του πλακούντα των εγκύων επιμύων και κουνελιών και εκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επιμύων.

Νεανική τοξικότητα

Σε μία μελέτη σε νεαρούς επιμύες, το luspatercept χορηγήθηκε από τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 7 μέχρι τη PND 91 στα 0, 1, 3 ή 10 mg/kg. Πολλά από τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ενήλικες επιμύες επαναλήφθηκαν στους νεαρούς επιμύες. Αυτά τα ευρήματα περιλάμβαναν σπειραματονεφρίτιδα στους νεφρούς, αιμορραγία/συμφορήση, νέκρωση και ενανθράκωση των επινεφριδίων, ενανθράκωση του βλεννογόνου στο στομάχι, χαμηλότερα βάρη καρδιάς και πρησμένα οπίσθια άκρα/πόδια. Τα ευρήματα που σχετίζονται με το luspatercept, που είναι μοναδικά για τους νεαρούς επιμύες, περιλάμβαναν τη σωληνοειδή ατροφία/υποπλασία του εσωτερικού μυελού των νεφρών, καθυστερήσεις στη μέση ηλικία της σεξουαλικής ωρίμανσης στα αρσενικά, επιδράσεις στην αναπαραγωγική επίδοση (χαμηλότεροι δείκτες ζευγαρώματος) και τις μη ανεπιθύμητες μειώσεις στην οστική πυκνότητα μετάλλων τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς επιμύες. Οι επιδράσεις στην αναπαραγωγική επίδοση παρατηρήθηκαν μετά από περίοδο αποδομής άνω των 3 μηνών, γεγονός που υποδηλώνει μόνιμο αποτέλεσμα. Παρότι δεν εξετάστηκε η αναστρεψιμότητα της σωληνοειδούς ατροφίας/υποπλασίας, τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκαν επίσης μη αναστρέψιμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς και το αναπαραγωγικό σύστημα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης και εμφανίστηκαν στη χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε και, συνεπώς, δεν τεκμηριώθηκε NOAEL. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν αιματολογικές κακοήθειες σε 3 από τους 44 επίμυες που εξετάστηκαν στην υψηλότερη δοσολογική ομάδα (10 mg/kg). Όλα αυτά τα ευρήματα θεωρούνται πιθανοί κίνδυνοι για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330)
Νάτριο κιτρικό (E331)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
5 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Όταν φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη, έχει επιδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) ή έως και 24 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες πριν από τη χρήση και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

3 mL γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με υδρόφοβη εσωτερική επικάλυψη κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγισμα από αλουμίνιο με κίτρινο αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο.

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

3 mL γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με υδρόφοβη εσωτερική επικάλυψη κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγισμα από αλουμίνιο με πορτοκαλί αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Reblozyl πρέπει να ανασυσταθεί ελαφρώς πριν από τη χορήγηση. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επιθετική ανακίνηση.

Ανασύσταση του προϊόντος

Το Reblozyl παρέχεται ως λυοφιλοποιημένη κόνις για ανασύσταση πριν από τη χρήση. Κατά την ανασύσταση του Reblozyl θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον ύδωρ για ενέσιμα (WFI).

Θα πρέπει να ανασυσταθεί ο κατάλληλος αριθμός φιαλιδίων του Reblozyl για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση. Για την ανασύσταση, πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις για την εξασφάλιση ακριβούς δόσης.

Για την ανασύσταση θα πρέπει να ακολουθήσετε τα παρακάτω βήματα:

1. Αφαιρέστε το χρωματιστό καπάκι από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος με ένα αλκοολούχο μαντηλάκι.
2. Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Προσθέστε 0,68 mL WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό. Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης 25 mg θα παράσχει τουλάχιστον 0,5 mL των 50 mg/mL luspatercept.

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Προσθέστε 1,6 mL WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό. Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης 75 mg θα παράσχει τουλάχιστον 1,5 mL των 50 mg/mL luspatercept.

3. Απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση. Μην τις χρησιμοποιείτε για υποδόρια ένεση.
4. Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο σε κυκλική κίνηση για 30 δευτερόλεπτα. Σταματήστε την ανάδευση και αφήστε το φιαλίδιο να σταθεί σε κατακόρυφη θέση για 30 δευτερόλεπτα.
5. Ελέγξτε το φιαλίδιο για αδιάλυτη σκόνη στο διάλυμα. Εάν παρατηρηθεί αδιάλυτη σκόνη, επαναλάβετε το βήμα 4 μέχρι να διαλυθεί πλήρως η σκόνη.
6. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο και στροβιλίστε απαλά σε ανεστραμμένη θέση για 30 δευτερόλεπτα. Επαναφέρετε το φιαλίδιο στην κατακόρυφη θέση και αφήστε το να σταθεί για 30 δευτερόλεπτα.
7. Επαναλάβετε το βήμα 6 επτά επιπλέον φορές για να διασφαλιστεί πλήρης ανασύσταση του υλικού στις πλευρές του φιαλιδίου.
8. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση. Όταν αναμειχθεί σωστά, το ανασυσταθέν διάλυμα Reblozyl είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα το οποίο είναι απαλλαγμένο από ορατά ξένα σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται αδιάλυτο προϊόν ή ξένα σωματίδια.
9. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, βλ. παράγραφο 6.3 για τις συνθήκες φύλαξης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουνίου 2020
Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση

οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί μέχρι τη CHMP συμφωνημένη προθεσμία.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Reblozyl σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή αναφορικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Reblozyl, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που προτίθενται να συνταγογραφήσουν το Reblozyl διαθέτουν έναν φάκελο πληροφοριών για τον επαγγελματία υγείας, ο οποίος περιέχει τα εξής:

1. Πληροφορίες σχετικά με το πού μπορεί κανείς να βρει την πιο πρόσφατη ΠΧΠ,
2. Λίστα ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας,
3. Κάρτα ασθενούς (μόνο για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία).

Λίστα ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας

Η λίστα ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας, σε κάθε χορήγηση, και στη συνέχεια σε τακτικά διαστήματα κατά την πραγματοποίηση της παρακολούθησης.

Η λίστα ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Πληροφορίες για μελέτες σε πειραματόζωα, που δείχνουν την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και την εμβρυοτοξικότητα του luspaterecept και ότι αντενδείκνυται συνεπώς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Υπενθύμιση ότι το luspaterecept αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.
- Ανάγκη παροχής συμβουλών πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά, στη συνέχεια, αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης του luspaterecept και απαραίτητες ενέργειες για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου.
- Πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης και το αρνητικό αποτέλεσμα να επαληθεύεται από τον συνταγογράφο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά εύλογα διαστήματα.
- Οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspaterecept.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες. Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος ή επιθυμεί να μείνει έγκυος, θα πρέπει να διακόπτει το luspaterecept. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspaterecept και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με luspaterecept.
- Ανάγκη παροχής συμβουλών σε περίπτωση εγκυμοσύνης και αξιολόγηση της έκβασης οποιασδήποτε εγκυμοσύνης.
- Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή κατά τους 3 μήνες που ακολουθούν τη διακοπή της θεραπείας με luspaterecept, υπενθυμίζετε στην ασθενή ότι πρέπει να απευθυνθεί στον επαγγελματία υγείας, στην αρμόδια εθνική αρχή ή/και στην BMS, επικοινωνώντας μέσω της τοπικής διεύθυνσης ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ή επισκεπτόμενη τον διαδικτυακό τόπο που παρέχεται στο εν λόγω υλικό, ανεξάρτητα από τις ανεπιθύμητες εκβάσεις που παρατηρούνται.

Κάρτα ασθενούς (μόνο για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία)

Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να παρέχεται από τον επαγγελματία υγείας στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τον χρόνο έναρξης της θεραπείας. Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να ρωτά τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εάν έχουν την κάρτα ασθενούς πριν από κάθε επόμενη χορήγηση και να τους δώσει επιπλέον κάρτες ανάλογα με τις ανάγκες.

Η κάρτα ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Οδηγίες προς τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με:
- Την ανάγκη για αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με luspatercept σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.
- Την ανάγκη να χρησιμοποιούν οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία τουλάχιστον μία ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspatercept και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή.
- Την ανάγκη να αναφέρουν στον ιατρό οποιαδήποτε εικαζόμενη ή επιβεβαιωμένη εγκυμοσύνη που προκύπτει κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
luspatercept

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg luspatercept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatercept.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), νάτριο κιτρικό (E331), πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη, υδροχλωρικό οξύ, νατρίου υδροξειδίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1452/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

REBLOZYL 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ)
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο
luspatercept
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
luspatercept

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 75 mg luspatercept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatercept.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), νάτριο κιτρικό (E331), πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη, υδροχλωρικό οξύ, νατρίου υδροξειδίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1452/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

REBLOZYL 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ)
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο
luspatercept
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
luspatercept

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Reblozyl και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Reblozyl
3. Πώς να πάρετε το Reblozyl
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Reblozyl
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Reblozyl και ποια είναι η χρήση του

Το Reblozyl περιέχει τη δραστική ουσία luspatercept. Χρησιμοποιείται για:

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) είναι ένα σύνολο πολλών διαφορετικών διαταραχών αίματος και μυελού των οστών.

- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια καθίστανται μη φυσιολογικά και δεν αναπτύσσονται σωστά.
- Οι ασθενείς μπορούν να έχουν μια σειρά σημείων και συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) και μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Το Reblozyl χρησιμοποιείται σε ενήλικες με αναιμία που προκαλείται από ΜΔΣ, οι οποίοι χρειάζονται μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Βήτα-θαλασσαιμία

Η β-θαλασσαιμία είναι ένα αιματολογικό πρόβλημα που μεταδίδεται μέσω γονιδίων.

- Επηρεάζει την παραγωγή αιμοσφαιρίνης.
- Οι ασθενείς μπορούν να έχουν μια σειρά ενδείξεων και συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) και μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Το Reblozyl χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αναιμίας σε ενήλικες με β-θαλασσαιμία, οι οποίοι μπορεί να χρειάζονται ή να μη χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Πώς δρα το Reblozyl

Το Reblozyl βελτιώνει την ικανότητα του οργανισμού σας να παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν αιμοσφαιρίνη που είναι μια πρωτεΐνη που μεταφέρει οξυγόνο σε όλο το σώμα σας. Καθώς ο οργανισμός σας παράγει περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια, αυξάνεται το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης σας.

Για ασθενείς με ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία που χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων

Με τη λήψη του Reblozyl μπορεί να αποφευχθεί ή να μειωθεί η ανάγκη για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

- Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορούν να προκαλέσουν παθολογικά υψηλά επίπεδα σιδήρου στο αίμα και σε διάφορα όργανα του σώματος. Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές με την πάροδο του χρόνου.

Για ασθενείς με β-θαλασσαιμία που δεν χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων
Με τη λήψη του Reblozyl μπορεί να βελτιωθεί η αναιμία σας μέσω της αύξησης του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Reblozyl

Μην χρησιμοποιήσετε το Reblozyl

- σε περίπτωση αλλεργίας στο luspaterecept ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο σχετικά με την Κύηση)
- εάν χρειάζεστε θεραπεία για να τεθούν υπό έλεγχο τα κύτταρα του αίματος που δημιουργούν μάζες έξω από τον μυελό των οστών (μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης, μάζες ΕΑ)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου εάν:

- είστε ασθενής με β-θαλασσαιμία:
 - ο και έχετε υποβληθεί σε αφαίρεση σπλήνα. Μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσετε θρόμβο αίματος. Ο γιατρός σας θα σας μιλήσει σχετικά με άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σας – αυτοί περιλαμβάνουν:
 - θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή
 - προηγούμενο θρόμβο αίματος.
- είστε ασθενής με ΜΔΣ:
 - ο και έχετε παρουσιάσει εγκεφαλικό επεισόδιο ή προβλήματα με την καρδιά σας ή με την κυκλοφορία του αίματος. Μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσετε θρόμβο αίματος.
Ο γιατρός σας μπορεί να χρησιμοποιεί προληπτικά μέτρα ή φάρμακα για να μειώσει τις πιθανότητες εμφάνισης θρόμβου αίματος.
- έχετε έντονο πόνο στη μέση που δεν υποχωρεί, μούδιασμα ή εξασθένηση ή απώλεια της εκούσιας κίνησης στα πόδια, τα χέρια ή τα μπράτσα, απώλεια του ελέγχου του εντέρου και της ουροδόχου κύστης (ακράτεια). Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μαζών ΕΑ και συμπίεσης του νωτιαίου μυελού.
- είχατε ποτέ υψηλή αρτηριακή πίεση – αυτό συμβαίνει γιατί το Reblozyl μπορεί να την αυξήσει. Η αρτηριακή σας πίεση θα ελέγχεται πριν σας χορηγηθεί το Reblozyl και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Το Reblozyl θα σας χορηγηθεί μόνο εάν η αρτηριακή σας πίεση είναι υπό έλεγχο.
- έχετε μια πάθηση που επηρεάζει την αντοχή και την υγεία των οστών σας (οστεοπενία και οστεοπόρωση). Μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο να σπάσετε τα οστά σας πιο εύκολα.

Εξετάσεις ρουτίνας

Θα κάνετε μια εξέταση αίματος πριν από κάθε δόση αυτού του φαρμάκου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο γιατρός σας πρέπει να βεβαιωθεί ότι το επίπεδο αιμοσφαιρίνης σας είναι κατάλληλο για να σας χορηγηθεί θεραπεία.

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει πρόσθετες εξετάσεις.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Reblozyl

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για τουλάχιστον 3 μήνες πριν μείνετε έγκυος. Το Reblozyl μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.
- Ο γιατρός σας θα κανονίσει ένα τεστ κύησης πριν την έναρξη της θεραπείας και θα σας δώσει μια κάρτα ασθενούς.
- Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

- Μην θηλάζετε όταν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο και για 3 μήνες μετά την τελευταία σας δόση. Δεν είναι γνωστό εάν περνά στο μητρικό γάλα.

Αντισύλληψη

- Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Reblozyl και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία σας δόση.

Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς ενώ χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

Γονιμότητα

Εάν είστε γυναίκα, αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας. Αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητά σας να αποκτήσετε ένα μωρό. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθάνεστε κούραση, ζαλάδες ή λιποθυμία, ενώ χρησιμοποιείτε το Reblozyl. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ούτε να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Το Reblozyl περιέχει νάτριο και πολυσорβικό 80

Νάτριο: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Πολυσорβικό 80: Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,1 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο 25 mg ή 0,3 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο 75 mg που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς χορηγείται το Reblozyl

Πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα διεξάγει εξετάσεις αίματος και θα αποφασίσει εάν χρειάζεστε το Reblozyl.

Το Reblozyl θα χορηγηθεί με μία ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια).

Πόσο θα σας χορηγηθεί

Η δόση βασίζεται στο βάρος σας – σε κιλά. Οι ενέσεις θα γίνονται από γιατρό, νοσηλεύτη ή άλλο επαγγελματία του τομέα υγείας.

- Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.
- Η δόση αυτή θα πρέπει να χορηγείται μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες.
- Ο γιατρός σας θα ελέγξει την πρόοδό σας και ενδέχεται να αλλάξει τη δόση σας, εάν χρειαστεί.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση ενώ χρησιμοποιείτε το Reblozyl.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η μέγιστη μονήρης δόση είναι 1,75 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.

Βήτα-θαλασσαιμία

Η μέγιστη μονήρης δόση είναι 1,25 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.

Εάν παραλείψετε μια δόση

Εάν παραλείψετε μία ένεση του Reblozyl, ή καθυστερήσει ένα ραντεβού, θα λάβετε μία ένεση Reblozyl όσο το δυνατόν συντομότερα. Στη συνέχεια, η δόση σας θα συνεχιστεί όπως έχει συνταγογραφηθεί – με τουλάχιστον 3 εβδομάδες μεταξύ των δόσεων.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν παρατηρήσετε τα εξής:

- δυσκολία στο περπάτημα ή στην ομιλία, ζάλη, απώλεια ισορροπίας και συντονισμού, μούδιασμα ή παράλυση στο πρόσωπο, πόδι ή βραχίονα (συχνά στη μία πλευρά του σώματός σας), θامπή όραση. Μπορεί όλα να είναι συμπτώματα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- επώδυνο οίδημα και σφίξιμο στο πόδι ή τον βραχίονα (θρόμβοι αίματος).
- έντονος πόνος στη μέση που δεν υποχωρεί, μούδιασμα ή εξασθένηση ή απώλεια της εκούσιας κίνησης στα πόδια, τα χέρια ή τα μπράτσα, απώλεια του ελέγχου του εντέρου και της ουροδόχου κύστης (ακράτεια). Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μαζών εξωμυελικής αιμοποίησης (μαζών ΕΑ) και συμπίεσης του νωτιαίου μυελού.
- οίδημα στην περιοχή γύρω από τα μάτια, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή τον λαιμό.
- αλλεργικές αντιδράσεις.
- εξανθήματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα):

- βήχας.
- δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια.
- οίδημα των ποδιών ή των χεριών σας.
- υψηλή αρτηριακή πίεση χωρίς συμπτώματα ή που σχετίζεται με πονοκέφαλο.
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.
- συμπτώματα γρίπης ή παρόμοια με της γρίπης.

- ζάλη, πονοκέφαλος.
- διάρροια, αδιαθεσία (ναυτία).
- κοιλιακός πόνος.
- οσφυαλγία, αρθραλγία ή οστικός πόνος.
- αίσθηση κόπωσης ή αδυναμίας.
- δυσκολία στον ύπνο ή διατήρησης του ύπνου.
- μεταβολές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος (αύξηση στα ηπατικά ένζυμα, αύξηση στην κρεατινίνη του αίματος). Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις προβλημάτων στο ήπαρ και τους νεφρούς.
- κράμπες, ζάλη, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, διανοητική σύγχυση. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα πολύ μεγάλης ή ανεπαρκούς ποσότητας ορισμένων ιχνοστοιχείων στον οργανισμό σας (ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη στον θώρακα.
- λιποθυμία, αίσθημα περιστροφής, αίσθημα σύγχυσης.
- μειωμένη επιθυμία για φαγητό.
- κοιλιακός πόνος.
- σπασμένα οστά προκαλούμενα από τραυματισμό.
- μυϊκός πόνος.
- πόνος στον θώρακα.
- μειωμένη μυϊκή δύναμη.
- στρογγυλές κόκκινες/μοβ κηλίδες σαν στίγματα.
- εύκολη δημιουργία μώλωπα, αιμορραγία από τη μύτη ή τα ούλα.
- έντονος πονοκέφαλος στη μία πλευρά του κεφαλιού.
- πολύ γρήγορος καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία).
- ερυθρότητα, αίσθημα καύσου και πόνος στο σημείο της ένεσης (αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης) ή οίδημα, φαγούρα στο δέρμα (ερύθημα στο σημείο της ένεσης).
- μη φυσιολογική λειτουργία των νεφρών.
- μεγαλύτερη εφίδρωση από ό,τι συνήθως.
- υψηλό επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα (παρουσιάζεται σε εξετάσεις).
- ανεπάρκεια υγρών στον οργανισμό (αφυδάτωση).
- ουρολοίμωξη.
- ούρα που αφρίζουν. Αυτό μπορεί να είναι ένδειξη υπερβολικής ποσότητας πρωτεΐνης στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία και λευκωματινουρία).
- δυσκολία στην αναπνοή ενώ ασκείστε ή είστε ξαπλωμένοι. Αυτό μπορεί να είναι ένδειξη καρδιακής ανεπάρκειας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Reblozyl

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης (EXP) που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά το πρώτο άνοιγμα και την ανασύσταση, το Reblozyl θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, όταν φυλάσσεται στην αρχική χάρτινη συσκευασία, το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) ή για έως και 24 ώρες στους 2°C – 8°C.

Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Reblozyl

- Η δραστική ουσία είναι το luspatercept. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg ή 75 mg luspatercept. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 mg luspatercept.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), νάτριο κιτρικό (E331), πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH). Βλέπε παράγραφο 2 - Το Reblozyl περιέχει νάτριο και πολυσορβικό 80.

Εμφάνιση του Reblozyl και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Reblozyl είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο). Το Reblozyl διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 25 mg ή 75 mg luspatercept.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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.is
medical.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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.

Φύλαξη του προϊόντος***Μη ανοιγμένο φιαλίδιο***

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Όταν φυλάσσεται στην αρχική χάρτινη συσκευασία, έχει επιδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) ή έως και 24 ώρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες πριν από τη χρήση και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C.

Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα.

Υπολογισμός δόσης

Η συνολική δόση, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς (kg), μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

Συνολική δόση (mg) = Επίπεδο δόσης (mg/kg) x βάρος ασθενούς (kg) κάθε τρεις εβδομάδες.

Οδηγίες ανασύστασης

Το Reblozyl παρέχεται ως λυοφιλοποιημένη σκόνη για ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα (WFI). Για την ανασύσταση, πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις για την εξασφάλιση ακριβούς δοσολογίας. Βλ. Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Πίνακας ανασύστασης του Reblozyl

Περιεκτικό τητα	Ποσότητα WFI που απαιτείται για την ανασύσταση	Συγκέντρωση μετά την ανασύσταση (ονομαστική τιμή)
Φιαλίδιο 25 mg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
Φιαλίδιο 75 mg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Αφαιρέστε το χρωματιστό καπάκι από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος με ένα αλκοολούχο μαντηλάκι.
2. Προσθέστε WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό.
3. Απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση. Μην τις χρησιμοποιείτε για υποδόρια ένεση.
4. Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο σε κυκλική κίνηση για 30 δευτερόλεπτα. Σταματήστε την ανάδευση και αφήστε το φιαλίδιο να σταθεί σε κατακόρυφη θέση για 30 δευτερόλεπτα.
5. Ελέγξτε το φιαλίδιο για αδιάλυτη σκόνη στο διάλυμα. Εάν παρατηρηθεί αδιάλυτη σκόνη, επαναλάβετε το βήμα 4 μέχρι να διαλυθεί πλήρως η σκόνη.
6. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο και στροβιλίστε απαλά σε ανεστραμμένη θέση για 30 δευτερόλεπτα. Επαναφέρετε το φιαλίδιο στην όρθια θέση και αφήστε το να σταθεί για 30 δευτερόλεπτα.
7. Επαναλάβετε το βήμα 6 επτά επιπλέον φορές για να διασφαλιστεί πλήρης ανασύσταση του υλικού στις πλευρές του φιαλιδίου.
8. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση. Όταν αναμειχθεί σωστά, το ανασυσταθέν διάλυμα Reblozyl είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα το οποίο είναι απαλλαγμένο από ορατά ξένα σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρείται αδιάλυτο προϊόν ή ξένα σωματίδια.
9. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, βλ παράγραφο *Φύλαξη του προϊόντος* παραπάνω.

Τρόπος χορήγησης

Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα Reblozyl έχει ψυχθεί, αφαιρέστε από το ψυγείο 15-30 λεπτά πριν από την ένεση, ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό θα επιτρέψει μία πιο άνετη ένεση.

Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος φαρμακευτικού προϊόντος ανά θέση ένεσης είναι 1,2 ml. Εάν απαιτούνται περισσότερα από 1,2 ml, ο συνολικός όγκος του Reblozyl θα πρέπει να χωρίζεται σε ξεχωριστές ενέσεις παρόμοιου όγκου και να χορηγείται σε ξεχωριστές θέσεις με χρήση της ίδιας ανατομικής περιοχής αλλά σε αντίθετες πλευρές του σώματος. Ανασυστήστε τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων του Reblozyl για να επιτύχετε την επιθυμητή δόση.

Ενέστε το Reblozyl υποδόρια στον άνω βραχίονα, τον μηρό ή την κοιλιακή χώρα.

Εάν απαιτούνται πολλαπλές ενέσεις, χρησιμοποιείτε νέα σύριγγα και βελόνα για κάθε υποδόρια ένεση. Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα. Μην χορηγείτε περισσότερες από μία δόσεις από ένα φιαλίδιο.

Απόρριψη

Απορρίψτετε κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα σύμφωνα με τις κατά τύπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.