

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reblozyl 25 mg süstelahuse pulber

Reblozyl 75 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Reblozyl 25 mg süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 25 mg luspatertsepti. Pärast lahustamist sisaldab üks ml lahust 50 mg luspatertsepti.

Reblozyl 75 mg süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 75 mg luspatertsepti. Pärast lahustamist sisaldab üks ml lahust 50 mg luspatertsepti.

Luspatertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni valkjaskas lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reblozyl on näidustatud täiskasvanutele väga väikese, väikese ja keskmise riskiga müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) põhjustatud transfusioonsõltuva aneemia raviks (vt lõik 5.1).

Reblozyl on näidustatud täiskasvanutele transfusioonsõltuva või transfusioonsõltumatu beeta-talasseemiaga seotud aneemia raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada verehaiguste ravis kogenud arsti poolt.

Annustamine

Enne Reblozyl'i igakordset manustamist tuleb hinnata patsiendi hemoglobiini (Hb) taset. Kui enne annustamist toimub erütrotsüütide (*red blood cell*, RBC) ülekanne, tuleb annustamisel arvestada vereülekanne-eelse Hb tasemega.

Reblozyl'i soovitatav algannus on 1 mg/kg, manustatuna üks kord iga 3 nädala järel.

- *Müelodüsplastilised sündroomid (MDS)*

Soovitatav Hb kontsentratsiooni vahemik on 10 g/dl kuni 12 g/dl. Annuse suurendamine ebapiisava ravivastuse korral on näidatud allpool.

Tabel 1: Annuse suurendamine ebapiisava ravivastuse korral

Annus 1 mg/kg	Annuse suurendamine
Kui pärast vähemalt 2 järjestikust 1 mg/kg annust vajab patsient • RBC-ülekanne, või • ei saavuta Hb kontsentratsiooni ≥ 10 g/dl ja Hb sisaldus suureneb < 1 g/dl	• Suurendada annuseni 1,33 mg/kg
Annus 1,33 mg/kg	Annuse suurendamine
Kui pärast vähemalt 2 järjestikust 1,33 mg/kg annust vajab patsient • RBC-ülekanne, või • ei saavuta Hb kontsentratsiooni ≥ 10 g/dl ja Hb sisaldus suureneb < 1 g/dl	• Suurendada annuseni 1,75 mg/kg

Annust ei tohi suurendada sagedamini kui iga 6 nädala (2 annuse) järel ja maksimaalne lubatav annus on 1,75 mg/kg iga 3 nädala järel. Annust ei tohi suurendada vahetult pärast annuse manustamise edasilükkamist.

Patsiendid, kellel oli annuse-eelne Hb sisaldus > 9 g/dl ja kes veel vajavad vereülekanne, võivad arsti otsusel vajada annuse suurendamist; Hb sisalduse tõusu üle sihtväärtuse ei saa välistada samaaegse vereülekanne korral.

Kui patsiendi ravivastus (st vereülekannetest sõltumatus) kaob, tuleb annust ühe astme võrra suurendada (vt tabel 2).

- *Transfusioonsõltuv β -talasseemia*

Kui patsient ei saavuta ravivastust, mida määratletakse RBC-ülekannete vajaduse vähenemisena vähemalt kolmandiku võrra pärast ≥ 2 järjestikust 1 mg/kg algannust (6 nädalat), tuleb tema annus suurendada tasemele 1,25 mg/kg. Annust ei tohi suurendada üle maksimaalse annuse 1,25 mg/kg iga 3 nädala järel.

Kui patsiendi ravivastus kaob (kui RBC-ülekannete vajadus suureneb pärast algset ravivastust uuesti), tuleb annust ühe astme võrra suurendada (vt tabel 3).

- *Transfusioonsõltumatu β -talasseemia*

Patsientidel, kellel ravivastust [määratletud kui annuse-eelse Hb väärtuse suurenemine ≥ 1 g/dl algväärtusest pärast ≥ 2 järjestikust annust (6 nädalat) samal annusetasemel (ilma vereülekanneteta, st vähemalt 3 nädalat pärast viimast transfusiooni)] ei saavutata või kellel see ei püsi, tuleb annust ühe annusetaseme võrra suurendada (vt tabel 3). Annus ei tohi ületada maksimaalset annust 1,25 mg/kg iga 3 nädala järel.

Annuse suurendamine järgmisele tasemele

Annuse suurendamine senise annuse põhjal järgmisele tasemele on näidatud allpool.

Tabel 2: Annuse suurendamine järgmisele tasemele: MDS

Praegune annus	Suurendatud annus
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabel 3: Annuse suurendamine järgmisele tasemele: β -talasseemia

Praegune annus	Suurendatud annus
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Kehtib ainult transfusioonsõltumatu β -talasseemia puhul.

Annuse vähendamine ja edasilükkamine

Kui Hb tõuseb ilma vereülekanneteta 3 nädala jooksul > 2 g/dl võrreldes Hb väärtusega eelmise annuse korral, tuleb Reblozyli annust vähendada ühe astme võrra.

Kui ilma vereülekanneteta on Hb ≥ 12 g/dl vähemalt 3 nädala jooksul, tuleb annuse manustamine edasi lükata, kuni Hb on ≤ 11 g/dl. Kui sellele kaasub Hb kiire tõus võrreldes Hb väärtusega eelmise annuse korral (> 2 g/dl 3 nädala jooksul ilma vereülekanneteta), tuleb kaaluda edasilükkamise järel annuse vähendamist ühe astme võrra.

Annust ei tohi vähendada alla 0,8 mg/kg (MDSi või transfusioonsõltuva β -talasseemia puhul) ja alla 0,6 mg/kg (transfusioonsõltumatu β -talasseemia puhul).

Allpool on kirjeldatud luspatersepti raviaegsed vähendatud annused.

Tabel 4.: Vähendatud annus MDS-i puhul

Praegune annus	Vähendatud annus
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabel 5: Vähendatud annus β -talasseemia puhul

Praegune annus	Vähendatud annus
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Kehtib ainult transfusioonsõltumatu β -talasseemia puhul.

Annuse muutmine kõrvaltoimete tõttu

Juhised luspatersept-raviga seotud kõrvaltoimete tõttu manustamise katkestamise või annuse vähendamise kohta on esitatud tabelis 6.

Tabel 6.: Annuse muutmise juhised

Raviga seotud kõrvaltoimed*	Annuse määramise juhised
2. raskusastme kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sealhulgas 2. raskusastme hüpertensioon (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	- Katkestada ravi - Kui kõrvaltoime on paranenud või taandunud ravieelsele raskusastmele, taaslustada eelmise annusega
≥ 3 . raskusastme hüpertensioon (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	- Katkestada ravi - Kui vererõhk on kontrolli all, taaslustada vähendatud annusega annuse vähendamise juhiste järgi

Raviga seotud kõrvaltoimed*	Annuse määramise juhised
Muud püsivad ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	- Katkestada ravi - Kui kõrvaltoime on paranenud või taandunud ravieelsele raskusastmele, taas alustada eelmise annusega või annuse vähendamise juhiste järgi vähendatud annusega
Raskeid tüsistusi põhjustavad ekstramedullaarse vere loome (EMH) vohandid (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	Lõpetada ravi

* 1. raskusaste – kerge, 2. raskusaste – mõõdukas, 3. raskusaste – raske, 4. raskusaste – eluohtlik.

Vahelejäänud annused

Kui ravimi manustamine ununes või hilines, tuleb patsiendile manustada Reblozyl'i esimesel võimalusel ning jätkata annustamist vastavalt ettekirjutusele intervalliga vähemalt 3 nädalat.

Patsiendid, kellel ravivastus kaob

Kui ravivastus Reblozyl'ile kaob, tuleb hinnata selle võimalikke põhjusi (nt veritsus). Kui hematoloogilise ravivastuse vähenemise tüüpilised põhjused õnnestub välistada, tuleb kaaluda annuse suurendamist eespool kirjeldatud viisil vastavalt ravimi kasutamise näidustusele (vt tabel 2 ja tabel 3).

Lõpetamine

Reblozyl'i kasutamine tuleb lõpetada, kui pärast 9-nädalast ravi (3 annust) maksimaalse annusega patsiendi vereülekannete vajadus ei vähene (transfusioonisõltuva β -talasseemiaga patsientidel) või Hb väärtus ilma vereülekanneteta algväärtusest ei suurene (transfusioonisõltumatu β -talasseemiaga patsientidel) või vereülekannete vajadus ei vähene, sh ei teki Hb väärtuse suurenemist algväärtusest (MDS-iga patsientidel) ja ravivastuse puudumisele ei leita muid seletusi (nt veritsus, lõikus või kaasuv haigus) või kui patsiendil tekib ükskõik millal vastuvõetamatu toksilisus.

Patsientide erirühmad

Eakad

Reblozyl'i algannust ei ole vaja kohandada (vt lõik 5.2). β -talasseemiaga ≥ 60 aasta vanuste patsientide kohta on andmed piiratud.

Maksakahjustus

Algannuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kelle kogubilirubiin (BIL) on $>$ normivahemiku ülempiir (*upper limit of normal*, ULN) ja/võialaniini aminotransferaas (ALAT) või aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $< 3 \times$ ULN (vt lõik 5.2).

Andmete puudumise tõttu ei saa konkreetseid annustamissoovitusi anda patsientide jaoks, kellel on ALAT või ASAT $\geq 3 \times$ ULN või maksakahjustus CTCAE raskusastmega ≥ 3 (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (individuaalne hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) 30...89 ml/min) patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustusega patsientidele (individuaalne eGFR < 30 ml/min) ei saa kliiniliste andmete puudumise tõttu konkreetseid annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2). Ravieelse neerukahjustusega patsientidel on täheldatud suuremat süsteemset kontsentratsiooni (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb neid patsiente kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida ja annuseid vastavalt kohandada (vt tabel 6).

Lapsed

Puudub Reblozyli asjakohane kasutus lastel müelodüsplastiliste sündroomide näidustusel või vähem kui 6 aasta vanustel lastel β -talasseemia puhul. Reblozyli ohutus ja efektiivsus β -talasseemiaga lastel vanuses 6...18 aastat ei ole tõestatud. Mittekliinilisi andmeid vt lõik 5.3.

Manustamisviis

Subkutaanne.

Pärast lahustamist süstitakse Reblozyli lahus subkutaanselt õlavarde, reide või kõhtu. Tuleb välja arvutada täpne patsiendile vajalik lahustatud annuse maht ning see aeglaselt üksikannuse viaali(de)st süstlasse aspireerida.

Ühte süstekohta ei ole soovitatav süstida rohkem kui 1,2 ml ravimit. Kui on vaja süstida rohkem kui 1,2 ml, tuleb annus jagada mitmeks ligikaudu võrdseks koguseks ja süstida erinevatesse süstekohtadesse, kasutades sama anatoomilist paiget, kuid teisel kehapoolel.

Kui on vaja teha mitu süsti, tuleb iga subkutaanne süst teha uue süstla ja nõelaga. Ühest viaalist tohib manustada vaid ühe annuse.

Kui Reblozyli lahus on pärast lahustamist jahutatud, tuleb see 15...30 minutit enne süstimist külmkapist välja võtta, et see jõuaks toatemperatuurile soojeneda. See teeb süstimise mugavamaks.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Patsiendid, kes vajavad ravi EMH-vohandite kasvu vähendamiseks (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Trombemboolia juhud

Trombemboolia tekkis 3,6% (8/223) transfusioonõltuva β -talasseemiaga patsientidest, keda raviti luspatertseptiga keskse uuringu topeltpimedas faasis, ja 0,7%-l (1/134) transfusioonõltumatu β -talasseemiaga patsientidest, keda raviti keskse uuringu avatud faasis. Trombemboolia juhtumite hulgas oli süvaveeni tromboosi, portaalveeni tromboosi, kopsuemboolia, isheemilise insuldi ja pindmise tromboflebiidi juhtumeid (vt lõik 4.8). Kõigil trombembooliaga patsientidel oli põrn kirurgiliselt eemaldatud ning veel vähemalt üks trombemboolia riskitegur (nt anamneesis trombotsütoos või kaasuv hormoonasendusravi). Trombemboolia esinemine ei olnud korrelatsioonis kõrgeenenud Hb tasemega. β -talasseemiaga patsientidel, kellel on põrn kirurgiliselt eemaldatud või esineb muu trombemboolia riskitegur, tuleb kaaluda luspatertseptiga ravimise võimalikku kasu võrreldes võimaliku trombemboolia riskiga. Kõrgeenenud riskiga β -talasseemia patsientidel tuleb kaaluda tromboprofülaktilist ravi kooskõlas kehtivate kliiniliste suunistega.

MDS-iga patsientide seas tekkisid trombemboolia juhud 3,9%-l (13/335) luspatertseptiga ravitud patsientidest. Teatatud trombemboolia juhtude hulgas olid peaaugisheemia ja äge

tserebrovaskulaarne haigus, mis registreeriti 1,2%-l (4/335) patsientidest. Kõik trombemboolia juhud tekkisid patsientidel, kellel olid olulised riskitegurid (kodade virvendus, insult või südamepuudulikkus ja perifeersete veresoonte haigus) ning need ei olnud korrelatsioonis Hb väärtuse suurenemise, trombotsüütide arvu ega hüpertensiooniga.

Ekstramedullaarse vereloome vohandid

Transfusioonsõltuva β -talasseemiaga patsientidel täheldati keskses uuringus ja pikaajalise järelkontrolli uuringus 3,2%-l (10/315) luspatertseptiga ravitud patsientidest ekstramedullaarse vereloome (*extramedullary haemopoiesis*, EMH) vohandeid. EMH-vohanditest põhjustatud seljaaju kompressiooni sümptomeid esines 1,9%-l (6/315) luspatertseptiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.8).

Keskses uuringus täheldati transfusioonsõltumatu β -talasseemiaga patsientidel ekstramedullaarse vereloome (EMH) vohandeid 6,3%-l (6/96) luspatertseptiga ravitud patsientidest. EMH-vohanditest tingitud seljaaju kompressioon tekkis 1%-l (1/96) luspatertseptiga ravitud patsientidest. Uuringu avatud osas täheldati EMH-vohandeid veel kahel patsiendil, seega kokku 8/134 (6%) patsiendil (vt lõik 4.8).

EMH-vohanditega patsientidel võivad vohandid ravi ajal progresseeruda ja tekkida tüsistused. Sõltuvalt anatoomilisest paikmest võivad nähud ja sümptomid varieeruda. Patsiente tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja ravi ajal EMH-vohanditega seotud nähtude ja sümptomite või neist tingitud tüsistuste suhtes ning ravida kliiniliste juhistega järgi. EMH-vohanditest tingitud raskete tüsistuste korral tuleb ravi luspatertseptiga katkestada.

Kõrgenenud vererõhk

Keskses uuringutes MDS-i ja β -talasseemiaga patsientidel, keda raviti luspatertseptiga, oli süstoolne ja diastoolne vererõhk keskmiselt kuni 5 mmHg kõrgem võrreldes ravi algusega (vt lõik 4.8).

Luspatertseptiga ravitud transfusioonsõltumatu β -talasseemiaga patsientidel täheldati esimese 12 ravikuu jooksul hüpertensiooni suurenenud esinemissagedust (vt lõik 4.8).

Ravi tohib alustada alles siis, kui vererõhk on piisava kontrolli all. Iga kord enne luspatertsepti manustamist tuleb kontrollida vererõhku. Luspatertsepti annust võib olla vaja muuta või manustamist edasi lükata ning patsienti tuleb ravida hüpertensiooni kehtivate ravijuhiste järgi (vt tabel 6 lõigus 4.2). Kui hüpertensioon püsib või olemasolev hüpertensioon süveneb, tuleb Reblozyl[®]iga ravi potentsiaalset kasu uuesti hinnata.

Traumaatiline luumurd

Transfusioonsõltuva β -talasseemiaga patsientide seas täheldati 0,4%-l (1/223) luspatertseptiga ravitud patsientidest traumaatilisi luumurdusid.

Luspatertseptiga ravitud transfusioonsõltumatu β -talasseemiaga patsientidest 8,3%-l (8/96) täheldati traumaatilisi luumurdusid. Patsiente tuleb teavitada traumaatilise luumurru riskist.

Abiained

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

Polüsorbaat 80 sisaldus

See ravim sisaldab 0,1 mg polüsorbaati 80 igas 25 mg/viaalis või 0,3 mg polüsorbaati 80 igas 75 mg/viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid kliinilisi koostoimete uuringuid ei ole tehtud. Rauda kelaativate ainete samaaegne kasutamine ei mõjutanud luspatertsepti farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumise vältimine naistel

Fertiilses eas naised peavad Reblozyli tarvitamise ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid. Enne Reblozyli tarvitamise alustamist tuleb fertiilses eas naistele teha rasedustest ja anda patsiendikaart.

Rasedus

Ravi Reblozyliga ei tohi alustada, kui naine on rase (vt lõik 4.3). Reblozyli kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Raseduse ajal on Reblozyl vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui patsient rasehtub, tuleb Reblozyli tarvitamine lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas luspatertsept/metaboliidid erituvad rinnapiima. Imetavate rottide piimas tuvastati luspatertsepti (vt lõik 5.3). Kuna luspatertsepti võimalikud kõrvaltoimed vastsündinutele/imikutele ei ole teada, tuleb otsustada, kas katkestada imetamine Reblozyli tarvitamise ajaks ja 3 kuuks pärast viimast annust või katkestada ravi Reblozyliga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Luspatertsepti mõju inimeste fertiilsusele ei ole teada. Loomkatsete tulemuste põhjal võib luspatertsept kahjustada emasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Reblozyl mõjutab vähesel määral autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku väsimuse, pearingluse või minestamisohu tõttu võib nendes tegevustes vajalik reaktsioonivõime olla pärsitud (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb patsiendile öelda, et ta oleks ettevaatlik, kuni ta teab, millist toimet avaldab ravim tema autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

- *Müelodüsplastilised sündroomid*

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks Reblozyli saavatel patsientidel (vähemalt 15% patsientidel) on väsimus, kõhulahtisus, iiveldus, asteenia, pearinglus, perifeersed tursed ja seljavalu. Kõige sagedamini esinenud ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimeteks (vähemalt 2% patsientidel) on hüpertensiooni juhud (12,5%), sünnikoop (3,6%), düspnoe (2,7%), väsimus (2,4%) ja trombotsütopeenid (2,4%). Kõige sagedamini esinenud rasketeks kõrvaltoimeteks (vähemalt 1% patsientidel) on kuseteede infektsioon (1,8%), düspnoe (1,5%) ja seljavalu (1,2%).

Asteenid, väsimus, iiveldus, kõhulahtisus, hüpertensioon, düspnoe, pearinglus ja peavalu tekkisid sagedamini ravi esimese 3 kuu jooksul.

Kõrvalnähu tõttu katkestas ravi 10,1% luspatertseptiga ravitud patsientidest. Luspatertsepti ravirühmas oli ravi katkestamise kõige sagedam põhjus olemasoleva MDS-i progresseerumine.

Annuse-eelse Hb väärtuse ≥ 12 g/dl tõttu lükati manustamist edasi 24,3%-l luspatertseptiga ravitud patsientidest.

- *Transfusioonsõltuv β -talasseemia*

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks Reblozyli saavatel patsientidel (vähemalt 15% patsientidel) on peavalu, luuvalu ja liigesevalu. Kõige sagedamini esinenud ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimeks on hüperurikeemia. Esinenud kõrvaltoimetest kõige raskemad hõlmasid süvaveeni tromboosi, isheemilist insulti, portaalveeni tromboosi ja kopsuembooliat (vt lõik 4.4).

Luuvalu, astenia, väsimus, pearinglus ja peavalu tekkisid sagedamini ravi esimese 3 kuu jooksul.

Kõrvaltoime tõttu katkestas ravi 2,6% luspatertseptiga ravitud patsientidest. Ravi katkestamise põhjustanud kõrvaltoimed luspatertsepti ravirühmas olid liigesevalu, seljavalu, luuvalu ja peavalu.

- *Transfusioonsõltumatu β -talasseemia*

Reblozyli saanud patsientide kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (vähemalt 15% patsientidest) olid luuvalu, peavalu, liigesevalu, seljavalu, prehüpertensioon ja hüpertensioon. Kõige sagedamini teatatud ≥ 3 . raskusastme ja kõige tõsisem kõrvaltoime (vähemalt 2% patsientidest) oli traumaatiline luumurd. Seljaaju kompressioon EMH-vohandite tõttu tekkis 1%-l patsientidest.

Luuvalu, seljavalu, ülemiste hingamisteede infektsioon, liigesevalu, peavalu ja prehüpertensioon tekkisid sagedamini esimese 3 ravikuu ajal.

Suurem osa ravimi kõrvaltoimetest ei olnud tõsised ega nõudnud ravi katkestamist. Kõrvaltoimete tõttu katkestati ravi 3,1%-l luspatertseptiga ravitud patsientidest. Ravi katkestamist nõudnud kõrvaltoimed olid seljaaju kompressioon, ekstramedullaarne hemopoees ja liigesevalu.

Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis 7 on esitatud iga kõrvaltoime jaoks kõrgeim esinemissagedus MDS-iga ja β -talasseemiaga patsientide kesksetes uuringutes ja pikaajalises järelkontrolli uuringus. Kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klasside kaupa eelisterminite järgi. Sagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 7: Neljas keskses uuringus MDS-i või β -talasseemia raviks Reblozyli saanud patsientide kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Sagedus (kõik raskusastmed) MDS-i puhul	Sagedus (kõik raskusastmed) β -talasseemia puhul
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bronhiit	Sage	Sage ^a
	Kuseteede infektsioon	Väga sage	Sage ^a
	Hingamisteede infektsioon	Sage	
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage	Väga sage ^a
	Gripp	Sage	Väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Ekstramedullaarne hemopoees ^{VI}	Teadmata ^{VII}	Sage
	Trombotsütopeenia	Sage	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^{I, VI}	Sage	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperurikeemia	Sage	Sage
	Dehüdratsioon	Sage	
	Vähenenud söögiisu	Sage	
	Elektrolüütide tasakaalu häire ^{IX}	Väga sage	
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Sage	Väga sage ^b
	Ärevus	Sage	Sage
	Ärrituvus		Sage
	Segasusseisund	Sage	
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Väga sage	Väga sage
	Peavalu	Väga sage	Väga sage
	Migreen		Sage ^b
	Seljaaju kompressioon ^{VI}		Sage
	Sünkoop/presünkoop	Sage	Sage ^a
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo/asendivertiigo	Sage	Sage ^a
Südame kahjustused	Kodade virvendus	Sage	
	Südamepuudulikkus	Sage	
Vaskulaarsed häired	Prehüpertensioon		Väga sage ^b
	Hüpertensioon ^{II, VI}	Väga sage	Väga sage
	Tahhükardia	Sage	
	Tromboos ^{IV, VI}	Sage	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Väga sage	
	Ninaverejooks	Sage	Sage ^b
	Düspnoe ^{VIII}	Väga sage	Sage
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage	Väga sage ^b
	Ebamugavustunne kõhus	Sage	
	Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage ^a
	Iiveldus	Väga sage	Väga sage

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Sagedus (kõik raskusastmed) MDS-i puhul	Sagedus (kõik raskusastmed) β-talasseemia puhul
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Liighigistamine	Sage	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavaalu	Väga sage	Väga sage
	Liigesevalu ^{VI}	Sage	Väga sage
	Luuvalu ^{VI}	Sage	Väga sage
	Lihasevalu	Sage	
	Lihasnõrkus	Sage	
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria		Sage ^b
	Albuminuuria		Sage ^b
	Neerukahjustus ^X	Sage	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Mittekardiaalne rindkerevalu	Sage	
	Gripitaoline haigus	Sage	
	Väsimus	Väga sage	Väga sage ^a
	Asteenial	Väga sage	Väga sage
	Süstekoha reaktsioonid ^{III, VI}	Sage	Sage
	Perifeersed tursed	Väga sage	
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage ^V
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage ^V
	Vere bilirubiinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage ^V
	Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Traumaatiline luumurd ^{VI}		Sage ^b

Neli keskset uuringut on ACE-536-MDS-001 (ESA-refraktaarne või -talumatu MDS), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusioonsõltuv β-talasseemia) ja ACE-536-B-THAL-002 (transfusioonsõltumatu β-talasseemia).

^I Ülitundlikkus hõlmab silmalau ödeemi, ülitundlikkust ravimite suhtes, näo turset, silma ümbruse ödeemi, näo ödeemi, angioödeemi, huulte turset ja ravimilöövet.

^{II} Hüpertensioon hõlmab essentsiaalset hüpertensiooni, hüpertensiooni ja hüpertensiivset kriisi.

^{III} Süstekoha reaktsioonide hulka kuuluvad süstekoha erüteem, süstekoha sügelus, süstekoha paistetus ja süstekoha lööve.

^{IV} Trombemboolia juhud on süvaveeni tromboos, portaalveeni tromboos, kopsuemboolia ja isheemiline insult.

^V Sagedus põhineb mis tahes raskusastmega laboratoorsetel väärtustel.

^{VI} Vt lõik 4.8, „Valik kõrvaltoimete kirjeldusi“.

^{VII} Teatatud ainult turuletulekujärgselt.

^{VIII} Düspnoe hõlmab uuringus ACE-536-MDS-002 pingutusdüspnoed.

^{IX} Elektrolüütide tasakaalu häired hõlmavad luude, kaltsiumi, magneesiumi ja fosfori ainevahetushäireid ning elektrolüütide ja vedelikutasakaalu häireid.

^X Kõrvaltoime hõlmab sarnaseid/rühmitatud termineid.

^a Transfusioonsõltuva β-talasseemia uuringus ACE-536-B-THAL-001 täheldatud kõrvaltoimed.

^b Transfusioonsõltumatu β-talasseemia uuringus ACE-536-B-THAL-002 täheldatud kõrvaltoimed.

Valik kõrvaltoimete kirjeldusi

Luuvalu

MDS-iga patsientide seas täheldati 2,4%-l lüspatertseptiga ravitud patsientidest luuvalu; kõik olid 1...2. raskusastmega.

Luuvalust teatati 19,7%-l transfusioon sõltuva β -talasseemiaga patsientidest, keda raviti lüspatertseptiga (platseebo 8,3%); enamik juhtumeid (41/44) olid 1...2. raskusastmega ja 3 olid 3. raskusastmega. Üks 44 juhtumist oli raske ja ühe juhtumi tõttu ravi katkestati. Luuvalu oli kõige sagedam esimesel 3 kuul (16,6%) võrreldes 4...6. kuuga (3,7%).

Luuvalu esines 36,5%-l transfusioon sõltumatu β -talasseemiaga patsientidest, keda raviti lüspatertseptiga (platseebo 6,1%), enamik juhtumeid (32/35) oli 1...2. raskusastmega ning 3 juhtumit 3. raskusastmega. Luuvalu tõttu ei katkestanud ükski patsient.

Liigesevalu

Liigesevalust teatati lüspatertseptiga ravitud MDS-iga patsientidest 7,2%-l; 0,6% olid ≥ 3 . raskusastme juhud.

Liigesevalust teatati 19,3%-l lüspatertseptiga ravitud transfusioon sõltuva β -talasseemiaga patsientidest (platseebo 11,9%) ja 2 patsiendil (0,9%) oli vaja ravi katkestada.

Liigesevalu esines 29,2%-l transfusioon sõltumatu β -talasseemiaga patsientidest, keda raviti lüspatertseptiga (platseebo 14,3%), enamik juhtusid (26/28) oli 1...2. raskusastmega, 2 juhtu olid 3. raskusastmega. Liigesevalu tõttu katkestas ravi 1 patsient (1%).

Hüpertensioon

Lüspatertseptiga ravitud MDS-iga ja β -talasseemiaga patsientidel suurenes süstoolne ja diastoolne vererõhk võrreldes ravi algusega keskmiselt kuni 5 mmHg; platseebot saanud patsientidel seda ei täheldatud.

Hüpertensiooni juhtusid esines 12,5%-l MDS-iga patsientidest, keda raviti lüspatertseptiga (platseebo 9,2%). 3. raskusastmega hüpertensioonijuhtudest teatati 25/335 patsiendist (7,5%), keda raviti lüspatertseptiga (platseebo 3,9%).

Hüpertensioonist teatati 19,8%-l transfusioon sõltumatu β -talasseemiaga patsientidest, keda raviti lüspatertseptiga (platseebo 2%). Lüspatertseptiga ravitud patsientidel oli enamik juhtusid (16/19) 1...2. raskusastmega ja 3 juhtu (3,1%) 3. raskusastmega (platseebo 0%). Lüspatertseptiga ravitud transfusioon sõltumatu β -talasseemiaga patsientidel täheldati esimese 8...12 kuu jooksul hüpertensiooni suuremat esinemissagedust. Vt lõik 4.4.

Hüpertensioonist teatati 8,1%-l transfusioon sõltuva β -talasseemiaga patsientidest, keda raviti lüspatertseptiga (platseebo 2,8%). Vt lõik 4.4. Lüspatertseptiga ravitud patsientidest 4-1 (1,8%) teatati 3. raskusastme juhtudest (platseebo 0%).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkuse tüüpi reaktsioonid olid muu hulgas silmalau turse, ülitundlikkus ravimite suhtes, näo turse, periorbitaalne turse, näo ödeem, angioödeem, huulte turse, ravimilööve.

Ülitundlikkuse tüüpi reaktsioonidest teatati 4,6%-l lüspatertseptiga ravitud MDS-iga patsientidest (platseebo 2,6%); kõik olid 1...2. raskusastmega.

Näo turse tekkis 3,1%-l transfusioon sõltumatu β -talasseemiaga patsientidest (platseebo 0%).

Ülitundlikkuse tüüpi reaktsioonidest teatati 4,5%-l lüspatertseptiga ravitud transfusioon sõltuva β -talasseemiaga patsientidest (platseebo 1,8%); kõik olid 1...2. raskusastmega. Ülitundlikkuse tõttu oli vaja ravi katkestada 1 patsiendil (0,4%).

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid olid muu hulgas süstekoha erütem, süstekoha sügelus, süstekoha paistetus ja süstekoha lööve.

Süstekoha reaktsioone esines 3,6%-l MDS-iga patsientidest.

Süstekoha reaktsioone esines 2,2%-l transfusioonisõltuva β -talasseemiaga patsientidest (platseebo 1,8%), kõik juhtumid olid 1. raskusastmega ja ükski ei põhjustanud ravi katkestamist.

Süstekoha reaktsioonidest teatati 5,2%-l luspatertseptiga ravitud transfusioonisõltumatu β -talasseemiaga patsientidest (platseebo 0%); kõik olid 1. raskusastmega, ühelgi juhul ei olnud vaja ravi katkestada.

Trombemboolia juhud

Trombemboolia juhud olid muu hulgas süvaveeni tromboos, portaalveeni tromboos, isheemiline insult ja kopsuemboolia.

Trombemboolia juhtudest teatati 3,9%-l luspatertseptiga ravitud MDS-iga patsientidest (platseebo 3,9%). Teatatud trombemboolia juhtude hulgas olid peaaugisheemia ja äge tserebrovaskulaarne haigus, mis registreeriti 1,2%-l patsientidest. Kõik trombemboolia juhud tekkisid patsientidel, kellel olid olulised riskitegurid (kodade virvendus, insult või südamepuudulikkus ja perifeersetes veresoontes haigus) ning need ei olnud korrelatsioonis Hb väärtuse suurenemise, trombotsüütide arvu ega hüpertensiooniga. Vt lõik 4.4.

Trombembooliat esines 3,6%-l transfusioonisõltuva β -talasseemiaga patsientidest, kes said luspatertsepti (platseebo 0,9%).

Trombemboolia (pindmine tromboflebiit) tekkis keskse transfusioonisõltumatu β -talasseemia uuringu avatud faasis 0,7%-l patsientidest.

Kõik trombemboolia juhtumid esinesid patsientidel, kellel oli põrn kirurgiliselt eemaldatud ning esines veel vähemalt üks riskitegur. Vt lõik 4.4.

Ekstramedullaarse vereloome vahandid

EMH-vohandeid esines 10/315 (3,2%) transfusioonisõltuva β -talasseemiaga patsiendil, keda raviti luspatertseptiga (platseebo 0%). Viis juhtu olid 1. kuni 2. astmega, 4 juhtu 3. astmega ja 1 juht 4. astmega. Kolm patsienti lõpetas EMH-vohandite tõttu ravi. Vt lõik 4.4.

96-st luspatertsepti saanud transfusioonisõltumatu β -talasseemiaga patsiendist tekkisid EMH-vohandid 6-l (6,3%) (platseebo 2%). Enamikul (5/6) oli 2. raskusaste, ühel 1. raskusaste. Üks patsient katkestas ravi EMH-vohandite tõttu. Uuringu avatud osas täheldati EMH-vohandeid veel 2 patsiendil, seega kokku 8/134 (6%) patsiendil. Enamikul (7/8) olid need 1. Kuni 2. astmega ja kliinilise tavaraviga ravitavad. 6/8 patsiendil jätkati pärast nähu tekkimist luspatertsepti kasutamist. Vt lõik 4.4.

EMH-vohandeid võib tekkida ka pärast luspatertseptiga saadava ravi pikendamist (s.t üle 96 nädala).

Seljaaju kompressioon

Seljaaju kompressiooni või EMH-vohanditest põhjustatud sümptomeid esines 6/315 (1,9%) transfusioonisõltuval β -talasseemiaga patsiendil, kes said ravi luspatertseptiga (platseebo 0%). Neli patsienti lõpetas seljaaju kompressiooni $\geq$ 3. astme sümptomite tõttu ravi.

96-st luspatertsepti saanud transfusioonisõltumatu β -talasseemiaga ja anamneesis EMH-vohanditega patsiendist ühel (1%) tekkis seljaaju kompressioon EMH-vohandite tõttu

(platseebo 0%). See patsient katkestas ravi 4. raskusastme seljaaju kompressiooni tõttu. Vt lõik 4.4.

Traumaatiline luumurd

Traumaatiline luumurd tekkis 1-l (0,4%) luspatertsepti saanud transfusioonsõltuva β -talasseemiaga patsiendil (platseebo 0%).

Traumaatiline luumurd tekkis 8-l (8,3%) luspatertsepti saanud transfusioonsõltumatu β -talasseemiaga patsiendil (platseebo 2%), ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoime juhtudest teatati luspatertseptiga ravitud patsientidest 4-l (4,2%) ja platseebot saanud patsientidest 1-l (2%).

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes osalenud 395-st luspatertseptiga ravitud ja luspatertsepti vastaste antikehade olemasolu hindamiseks sobivast MDS-iga patsiendist 36 (9,1%) andis ravi tulemusel tekkinud luspatertsepti vastaste antikehade suhtes positiivse proovi ning neist 18-l (4,6%) olid olemas luspatertsepti vastased neutraliseerivad antikehad.

Kliinilistes uuringutes osalenud 380-st luspatertseptiga ravitud ja luspatertsepti vastaste antikehade olemasolu hindamiseks sobivast transfusioonsõltuva ja transfusioonsõltumatu β -talasseemiaga patsiendist 7 (1,84%) andis ravi tulemusel tekkinud luspatertsepti vastaste antikehade suhtes positiivse proovi ning neist 5-l (1,3%) olid olemas luspatertsepti vastased neutraliseerivad antikehad.

Luspatertsepti vastaste antikehade olemasolul kippus luspatertsepti kontsentratsioon seerumis vähenema. Luspatertsepti vastaste antikehadega patsientidel ei registreeritud raskeid süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone. Ülitundlikkuse tüüpi reaktsioonide või süstekoha reaktsioonide ja luspatertsepti vastaste antikehade olemasolu vahel seost ei olnud. Patsiendid, kellel olid ravi tulemusel tekkinud luspatertsepti vastased antikehad, teatasid suurema tõenäosusega ravi ajal tekkinud tõsistest kõrvaltoimetest (69,4% [25/36] luspatertsepti vastaste antikehade suhtes positiivsetest patsientidest vs. 45,7% [164/359] luspatertsepti vastaste antikehade suhtes negatiivsetest patsientidest) või ravi tulemusel tekkinud 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimest (77,8% [28/36] luspatertsepti vastaste antikehade suhtes positiivsetest patsientidest vs. 56,8% [204/359] luspatertsepti vastaste antikehade suhtes negatiivsetest patsientidest) võrreldes transfusioonsõltuva MDS-iga patsientide rühmaga, kellel luspatertsepti vastaseid antikehi ei olnud.

Teised erirühmad

MDS-iga patsiendid, kellel ei ole ringjaid sideroblaste (RS-)

RS- patsientidel on suurem tõenäosus tõsiste kõrvalnähtude tekkeks, ravi tulemusel tekkivateks 5. raskusastme kõrvalnähtudeks ja ravi katkestamist vajavateks kõrvalnähtudeks võrreldes patsientidega, kellel on ringjad sideroblastid (RS+). Uuringus ACE-536-MDS-002 ilmnis mõlemas ravirühmas RS- patsientidel mõne kõrvaltoime suurem esinemissagedus võrreldes RS+ patsientidega. Kui võrrelda luspatertsepti rühma ringjate sideroblastide alarühmasid, siis astenia, iiveldus, oksendamine, düspnoe, kõha, trombemboolia,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja trombotsütopeenia tekkisid sagedamini RS- alarühmas.

MDS-iga patsiendid, kellel SF3B1 mutatsioonistaatus on „mittemuteerunud“

Patsientidel, kellel SF3B1 mutatsioonistaatus on „mittemuteerunud“, on suurem tõenäosus ravi tulemusel tekkivateks 3. või 4. raskusastme kõrvalnähtudeks, ravi tulemusel tekkivateks 5. raskusastme kõrvalnähtudeks ning ravi katkestamist või annuse vähendamist, samuti ravi lõpetamist vajavateks kõrvalnähtudeks võrreldes patsientidega, kellel SF3B1 mutatsioonistaatus on „muteerunud“. Teadaolevad luspatertsepti kõrvaltoimed, mis luspatertsepti rühma mittemuteerunud SF3B1-ga alarühmas tekkisid $\geq 3\%$ suurema sagedusega, olid oksendamine, düspnoe ja hüpertensioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Luspatertsepti üleannustamine võib põhjustada Hb väärtuste tõusu soovitud kõrgemale. Üleannustamise korral tuleb järgmise luspatertsepti annuse manustamine edasi lükata, kuni Hb on ≤ 11 g/dl.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aneemiavastased preparaadid, teised aneemiavastased preparaadid, ATC-kood: B03XA06.

Toimemehhanism

Luspatertsept on erütrotsüütide küpsemises osalev rekombinantne liitvalk, mis seob valitud transformeeriva kasvufaktori β (TGF- β) superperekonna ligande. Spetsiifiliste endogeensete ligandidega (nt GDF-11, aktiviin B) seondudes püsib luspatertsept Smad2/3 signaalirada, mille tulemusena erütrotsüüdid küpsevad luuüdis hiliste erütrotsüütide eellaste (normoblastide) ekspansiooni ja diferentseerumise faasis, taastades sellega efektiivse erütropoeesi. Haigusmudelites, mida iseloomustab ebaefektiivne erütropoees, st MDS-i ja β -talasemia korral, ning MDS-iga patsientide luuüdis, on Smad2/3 signaaliülekanne ebanormaalselt aktiivne.

Somaatilised mutatsioonid MDS-iga patsientidel

Võrreldes alfaepoetiiniga ilmnes luspatertsepti kliiniline kasulikkus ja soodsam toime mitme geenimutatsiooni korral, mida väiksema riskiga MDS-i puhul sageli täheldatakse (välja arvatud CBL-geeni mutatsioonid).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

- *Müelodüsplastilised sündroomid*

Luspatertsepti efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi mitmekeskeskelises randomiseeritud avatud, aktiivse võrdlusravimiga uuringus COMMANDS (ACE-536-MDS-002), kus võrreldi luspatertsepti ja alfaepoetiini aneemiaga patsientidel, kellel see oli tingitud rahvusvahelise prognoostilise hindamissüsteemi (*International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R) järgi väga väikese, väikese või keskmise riskiga MDS-ist, või varem ESA-ga (erütropoeesi stimuleeriv aine, ESA) ravimata (endogeense sEPO sisaldus < 500 U/l) ringjate sideroblastidega müelodüsplastilise/müeloproliferatiivse kasvaja ja trombotsütoosiga (MDS/MPN RS-T) patsientidel, kes vajasisid erütrotsüütide ülekandeid. Uuringusse sobimiseks pidid patsiendid olema randomiseerimisele vahetult eelnenud 8 nädala jooksul saanud 2...6 ühikut erütrotsüütide suspensiooni 8 nädala kohta ja see pidi olema kinnitatud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli MDS 5q deletsiooniga (del5q).

Patsiente raviti vähemalt 24 nädalat, välja arvatud juhul, kui patsiendil tekkis vastuvõetamatu toksilisus, ta võttis nõusoleku tagasi või vastas mõnele muule ravi katkestamise kriteeriumile. Ravi jätkus pärast 24. nädalat juhul, kui kliiniline kasu (määratletud kui vereülekannete vähenemine ravieelsest ≥ 2 erütrotsüütide suspensiooni ühiku võrra 8 nädala kohta) ja haiguse progresseerumise puudumine. Nende hindamiste tulemuste põhjal patsiendid kas katkestasid

ravi ja liikusid edasi ravijärgsesse järelkontrolliperioodi või jätkasid avatud ravi (luspatertsepti või alfaepoetiiniga) seni, kuni nad vastasid ülalnimetatud kriteeriumitele või kuni patsiendil tekkis vastuvõetamatu toksilisus, ta võttis nõusoleku tagasi või vastas mõnele muule ravi katkestamise kriteeriumile.

Kokku 363 patsienti randomiseeriti saama subkutaanselt luspatertsepti (N = 182) või alfaepoetiini (N = 181) annuses vastavalt 1 mg/kg iga 3 nädala järel või 450 U/kg iga nädal. Randomiseerimine stratifitseeriti ravieelse RBC-ülekannete vajaduse, RS-staatuse ja seerumi endogeense erütropoetiini (sEPO) sisalduse järgi. Luspatertsepti puhul oli lubatud kaks annusetaseme tõstmist (annuseni 1,33 mg/kg ja annuseni 1,75 mg/kg). Kõrvaltoimete korral jäeti annus vahele ja seejärel seda vähendati; annust vähendati, kui hemoglobiinisaldus oli eelmise tsükliga võrreldes suurenenud ≥ 2 g/dl, ning annus jäeti vahele, kui annuse-eelne hemoglobiinisaldus oli ≥ 12 g/dl. Kõik patsiendid said parimat toetavat ravi, mis hõlmas vastavalt vajadusele RBC-ülekandeid, antibiootikume, viirusevastast ja seentevastast ravi ning toidulisandeid. Selles uuringus kasutatud parima toetava ravi hulka ei kuulunud muud ESA-d peale uuringuravimite. Uuringus ACE-536-MDS-002 osalenud MDS-iga patsientide haiguse põhinäitajad uuringu alguses on esitatud tabelis 8.

Tabel 8: Uuringu ACE-536-MDS-002 MDS-iga patsientide demograafilised ja haigust iseloomustavad põhiandmed uuringu alguses

	Luspatertsept (N = 182)	Alfaepoetiin (N = 181)
Demograafilised andmed		
Vanus^a (aastates)		
Mediaan (min, max)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Vanusekategooria, n (%)		
≤ 64 aastat	27 (14,8)	25 (13,8)
65...74 aastat	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Sugu, n (%)		
Mees	109 (59,9)	92 (50,8)
Naine	73 (40,1)	89 (49,2)
Rass, n (%)		
Asiaat	19 (10,4)	25 (13,8)
Mustanahaline	2 (1,1)	0
Valgenahaline	146 (80,2)	143 (79)
Kogumata/registreerimata	15 (8,2)	13 (7,2)
Haigust iseloomustavad näitajad		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Mediaan (min, max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Aeg algsest MDS-i diagnoosist (kuudes)^c		
Mediaan	7,97	5,13
EPO seerumis (U/l) kategooriad, n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
EPO seerumis, mediaan	77,245	85,370
Ferritiin seerumis (µg/l)	623,00	650,00
Mediaan (min, max)	(12,4; 3170,0)	(39,4; 6960,5)
Ravieelne vereülekannete vajadus / 8 nädalat^e (erütrotsüütide suspensiooni ühikud), n (%)		
< 4 ühikut	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 ühikut	64 (35,2)	70 (38,7)

	Luspatertsept (N = 182)	Alfaepoetiin (N = 181)
MDS-i klassifikatsioon WHO 2016 järgi uuringu alguses, n (%)		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Puudub	0	1 (0,6)
Riskikategooria IPSS-R-i järgi, n (%)		
Väga väike	16 (8,8)	17 (9,4)
Väike	130 (71,4)	133 (73,5)
Keskmine	34 (18,7)	29 (16,0)
Muu/puudub	2 (1,1)	2 (1,1)
Ringjate sideroblastide staatus (WHO kriteeriumide järgi), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Puudub	0	1 (0,6)
SF3B1 mutatsioonistaatus, n (%)		
Muteerunud	114 (62,6)	101 (55,8)
Mittemuteerunud	65 (35,7)	72 (39,8)
Puudub	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobiin; IPSSR = *International Prognostic Scoring System-Revised*; MDS-SLD = unilineaarse düsplaasiaga MDS (*MDS with single lineage dysplasia*); MDS-MLD = multilineaarse düsplaasiaga MDS (*MDS with multilineage dysplasia*); MDS-RS-SLD = ringjate sideroblastidega unilineaarse düsplaasiaga MDS (*MDS with ring sideroblasts with single lineage dysplasia*); MDS-RS-MLD = ringjate sideroblastidega multilineaarse düsplaasiaga MDS (*MDS with ring sideroblasts with multilineage dysplasia*); MDS/MPN-RS-T = ringjate sideroblastide ja trombotsütoosiga müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed kasvaja (*myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis*); RS+ = ringjate sideroblastidega; RS- = ringjate sideroblastideta; SF3B1 = spleissingufaktori 3B alaühiku 1A MDS-mutatsioon (*Splicing Factor 3B Subunit 1A MDS mutation*)

^a Vanus arvutati teadva nõusoleku allkirjastamise kuupäeva järgi.

^b Pärast 14/3-päeva reegli (kasutada tohib ainult neid Hb väärtusi, mis on määratud vähemalt 14 päeva pärast transfusiooni, välja arvatud juhul, kui 3 päeva jooksul pärast Hb hindamist on tehtud veel üks transfusioon; kui 3 päeva jooksul pärast Hb hindamist tehakse veel üks transfusioon, kasutatakse seda Hb väärtust vaatamata sellele, et eelmisest transfusioonist on möödas < 14 päeva) rakendamist on ravieelne Hb väärtus (efektiivsus) määratletud kui väikseim Hb sisaldus, mis mõõdeti keskses või kohalikus laboris, või transfusiooneelne Hb väärtus transfusiooni dokumentides, mis toimus 35 päeva jooksul enne uuringuravimi esimest annust (kui oli saadaval).

^c Kuude arv alates algse diagnoosi kuupäevast kuni teadva nõusoleku kuupäevani.

^d Ravieelne EPO oli määratletud kui uuringuravimi esimesele annusele eelneva 35 päeva jooksul mõõdetud suurim EPO väärtus.

^e Kogutud 8 nädala jooksul enne randomiseerimist.

Efektiivsustulemused on kokku võetud allpool.

Tabel 9: Uuringu ACE-536-MDS-002 efektiivsustulemused MDS-iga patsientidel

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 182)	Alfaepoetiin (N = 181)
Esmane tulemusnäitaja		
• RBC-TI 12 nädalat koos sellega seotud samaaegse Hb väärtuse keskmise suurenemisega ≥ 1,5 g/dl (1...24. nädal)		
Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr %) (95% CI)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Üldine riskivahe (95% CI) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-väärtus	< 0,0001	
Šansside suhe (95% CI) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Teisesed tulemusnäitajad		
• HI-E IWG ≥ 8 nädal (1...24. nädal)^b		
Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr %) (95% CI)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Üldine riskivahe (95% CI) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-väärtus	< 0,0001	
Šansside suhe (95% CI) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI 24 nädalat (1...24. nädal)		
Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr %) (95% CI)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Üldine riskivahe (95% CI) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-väärtus	0,0003	
Šansside suhe (95% CI) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI ≥ 24 nädalat (1...48. nädal)		
Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr %) (95% CI)	163 99 (60,7) (52,8; 68,3)	167 66 (39,5) (32,1; 47,4)
Üldine riskivahe (95% CI) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-väärtus	p < 0,0001 ^c	
Šansside suhe (95% CI) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

CI = usaldusvahemik; Hb = hemoglobiin; RBC = erütrotsüütide ülekannet

^a Põhineb CMH-testil, stratifitseerituna ravieelse RBC-ülekannete arvu (< 4 , ≥ 4 ühikut erütrotsüütide suspensiooni), RS-staatus (RS+, RS-) ja sEPO väärtuse (≤ 200 , > 200 U/l) järgi. Esitatud on ühepoolne p-väärtus.

^b HI-E = hematoloogiline paranemine – erütroidsed rakud. Selliste patsientide suhtarv, kes vastavad näidustatud raviperioodi 56 järjestikusel päeval rahvusvahelise töörühma *International Working Group* (IWG) 2006. aasta HI-E kriteeriumitele. Patsientide puhul, kelle RBC-ülekannete vajadus uuringu alguses oli ≥ 4 ühikut / 8 nädalat, defineeriti HI-E kui RBC-ülekannete vajaduse vähenemine vähemalt 4 ühikut / 8 nädalat. Patsientide puhul, kelle RBC-ülekannete vajadus uuringu alguses oli < 4 ühikut / 8 nädalat, defineeriti HI-E kui 8 nädala jooksul Hb keskmine suurenemine $\geq 1,5$ g/dl ilma RBC-ülekanneteta.

^c Nominaalne p-väärtus.

Luspatertsepti raviefekt RBC-TI ≥ 12 nädala osas ja Hb väärtuse suurenemise osas $\geq 1,5$ g/dl oli suurem kui alfaepoetiinil kõigi ravieelsete kliiniliselt oluliste demograafiliste andmetega ja enamikus haigust kirjeldavate näitajatega alarühmades, välja arvatud ringjate sideroblastideta patsientide seas, kus luspatertsepti raviefekt oli alfaepoetiiniga võrreldav.

- *Müelodüsplastilised sündroomid ESA-refraktaarsetel või -talumatutel patsientidel*
Luspatertsepti efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topelpimedas platseebokontrolliga uuringus MEDALIST (ACE-536-MDS-001) aneemiaga täiskasvanud patsientidel, kes vajavad RBC-ülekandeid (≥ 2 ühikut / 8 nädalat) rahvusvahelise prognostilise hindamissüsteemi IPSS-R järgi väga väikese, väikese või mõõduka riskiga MDS-i tõttu ja kellel on ringjad sideroblastid ($\geq 15\%$). Uuringust jäeti välja del5q MDS-iga või ringjate sideroblastidega (RS-) patsiendid. Patsiendid pidid olema saanud ravi ESA-ga, millele ravivastus oli ebapiisav, sobimatud raviks ESA-dega (tõenäoliselt puuduks ravivastus ESA-le, sest seerumi erütropoetiini (EPO) sisaldus > 200 ü/l) või ei talunud ravi ESA-ga.

Mõlema rühma patsiente raviti 24 nädalat, misjärel ravi jätkati juhul, kui ravi oli patsiendile kliiniliselt kasulik ja haigus ei süvenenud. Pärast seda, kui kõiki mittekatkestanud patsiente oli ravitud vähemalt 48 nädalat, lõpetati uuringu pimemenetlus analüüsimiseks.

Kokku randomiseeriti 229 patsienti 1 mg/kg luspatertsepti rühma (N = 153) või platseeborühma (N = 76); mõlemat manustati subkutaanselt iga 3 nädala järel. 24 nädalat raviti kokku vastavalt 128 (83,7%) ja 68 (89,5%) luspatertsepti rühma ja platseeborühma patsientidest. 48 nädalat raviti kokku vastavalt 78 (51%) ja 12 (15,8%) luspatertsepti rühma ja platseeborühma patsientidest. Lubatud oli annuse tiitrimine kuni 1,75 mg/kg. Sõltuvalt Hb tasemest võidi manustamist edasi lükata või annust vähendada. Kõigil patsientidel oli võimalus saada parimat toetavat ravi (PTR), mis hõlmas vastavalt vajadusele RBC-ülekandeid, rauda kelaativaid aineid, antibiootikume, viiruse-f ja seenevastast ravi ning toidulisandeid. Uuringu ACE-536-MDS-001 MDS-iga osalejate haiguse põhitudnused uuringu alguses on esitatud tabelis 10.

Tabel 10.: Uuringu ACE-536-MDS-001 MDS-iga patsientide, kellel luuüdi blaste oli $< 5\%$, demograafilised ja haigust iseloomustavad põhiandmed uuringu alguses

	Luspatertsept (N = 153)	Platseebo (N = 76)
Demograafilised andmed		
Vanus^a (aastat) Mediaan (min, max)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
Vanusekategooriad, n (%)		
≤ 64 aastat	29 (19,0)	16 (21,1)
65...74 aastat	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Sugu, n (%)		
Mees	94 (61,4)	50 (65,8)
Naine	59 (38,6)	26 (34,2)
Rass, n (%)		
Mustanahaline	1 (0,7)	0 (0,0)
Valgenahaline	107 (69,9)	51 (67,1)
Ei kogutud või registreeritud	44 (28,8)	24 (31,6)
Muu	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspatertsept (N = 153)	Platseebo (N = 76)
Haiguse tunnused		
Seerumi EPO (ü/l) kategooriad^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 kuni 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Puudub	1 (0,7)	0
Seerumi ferritiinisaldus (µg/l)		
Mediaan (min,max)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
IPSS-R-i riskikategooria, n (%)		
Väga väike	18 (11,8)	6 (7,9)
Väike	109 (71,2)	57 (75,0)
Keskmine	25 (16,3)	13 (17,1)
Muu	1 (0,7)	0
Uuringu alguse RBC-ülekannete vajadus 8 nädala jooksul, n (%)		
≥ 6 ühikut	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 ja < 8 ühikut	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 ja < 12 ühikut	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 ühikut	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 ühikut	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 ja < 6 ühikut	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 ühikut	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dl)		
Mediaan (min, max)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
SF3B1, n (%)		
Muteerunud	149 (92,2)	65 (85,5)
Muteerumata	12 (7,8)	10 (13,2)
Puudub	0	1 (1,3)

EPO = erütropoetiin; Hb = hemoglobiin; IPSS-R = *International Prognostic Scoring System-Revised*

^a Vanus arvatati teadva nõusoleku allkirjastamise kuupäeva põhjal.

^b Uuringu alguse EPO väärtuseks nimetati 35 päeva jooksul enne uuringuravimi esimese annuse manustamist mõõdetud EPO väärtustest kõrgeimat.

^c Koguti 16 nädala jooksul enne randomiseerimist.

^d Uuringu alguse Hb väärtus määratleti kui viimane mõõdetud väärtus uuritava ravimi esimese annuse manustamise päeval või enne seda. Pärast 14/3 päeva reegli rakendamist defineeriti uuringu alguse hemoglobiini taset madalaima Hb väärtusena 35 päeva jooksul uuritava ravimi esimese annuse manustamist või enne seda.

Efektiivsustulemused on kokku võetud allpool.

Tabel 11: Uuringus ACE-536-MDS-001 osalenud MDS-iga patsientide efektiivsustulemused

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 153)	Platseebo (N = 76)
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>		
• RBC-TI ≥ 8 nädalat (1...24. nädal) Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr, %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Ravivastuse määra üldine riskivahe (<i>common risk difference</i>) (95% CI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Šansside suhe (95% CI) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-väärtus ^a	< 0,0001	

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 153)	Platseebo (N = 76)
Teisesed tulemusnäitajad		
• RBC-TI ≥ 12 nädalat (1...24. nädal) Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr, %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Ravivastuse määra üldine riskivahe (<i>common risk difference</i>) (95% CI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Šansside suhe (95% CI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-väärtus ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 nädalat (1...48. nädal) Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr, %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Ravivastuse määra üldine riskivahe (<i>common risk difference</i>) (95% CI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Šansside suhe (95% CI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-väärtus ^a	0,0003	
Vereülekannete sagedus^c		
• 1...24. nädal Vereülekannete intervalli määr (95% CI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Suhteline risk platseeboga võrreldes	0,68 (0,58; 0,80)	
• 25...48. nädal Vereülekannete intervalli määr (95% CI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Suhteline risk platseeboga võrreldes	0,72 (0,60; 0,86)	
RBC ülekannete ühikute arv^c		
• (1...24. nädal) Ravieelne vereülekannete vajadus < 6 ühikut 8 nädala jooksul		
Vähimruutude keskmine (standardviga)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
Vähimruutude keskmise 95% CI	6,0; 8,3	11,1; 14,4
Vähimruutude keskmiste vahe (standardviga) (luspatertsept vs. platseebo)	-5,6 (1,01)	
Vähimruutude keskmiste vahe 95% CI	-7,6; -3,6	
Ravieelne vereülekannete vajadus ≥ 6 ühikut 8 nädala jooksul		
Vähimruutude keskmine (standardviga)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
Vähimruutude keskmise 95% CI	17,1; 20,8	21,1; 26,4
Vähimruutude keskmiste vahe (standardviga) (luspatertsept vs. platseebo)	-4,8 (1,62)	
Vähimruutude keskmiste vahe 95% CI	-8,0; -1,6	

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 153)	Platseebo (N = 76)
• 25...48. nädal Ravieelne vereülekannete vajadus < 6 ühikut 8 nädala jooksul Vähimruutude keskmine (standardviga) Vähimruutude keskmise 95% CI	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8 (0,82) 10,1; 13,4
Vähimruutude keskmiste vahe (standardviga) (luspatertsept vs. platseebo) Vähimruutude keskmiste vahe 95% CI	-4,3 (1,00) -6,3; -2,3	
Ravieelne vereülekannete vajadus ≥ 6 ühikut 8 nädala jooksul Vähimruutude keskmine (standardviga) Vähimruutude keskmise 95% CI	19,6 (1,13) 17,4; 21,9	22,9 (1,60) 19,7; 26,0
Vähimruutude keskmiste vahe (standardviga) (luspatertsept vs. platseebo) Vähimruutude keskmiste vahe 95% CI	-3,3 (1,96) -7,1; 0,6	

RBC-TI: RBC-ülekannetest sõltumatu; CI: usaldusintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a CMH-test stratifitseeritud ravieelse keskmise vereülekannete vajadusega (≥ 6 ühikut vs. < 6 ühikut 8 nädala jooksul) ja ravieelse IPSS-R-i skooriga (väga väike või väike vs. keskmine).

^b Pärast 25. nädala haiguse hindamise visiiti katkestasid ravi need patsiendid, kellel ei olnud ravist enam kasu; üksikud platseebot saavad patsiendid edastasid hindamiseks andmeid hiljem, võrreldes luspatertseptiga (vastavalt N = 12 ja N = 78).

^c Järelanalüüs ravieelsete näitajate imputeerimist kasutades.

Enamikus analüüsitud alarühmades, milles kasutati sõltumatust vereülekannetest ≥ 12 nädala jooksul (1. kuni 24. nädalal) ja mis hõlmasid kõrge endogeense EPO algtasemega (≥ 200...500 ü/l) patsiente, ilmnis lupatertseptil platseeboga võrreldes ravitoime (23,3% vs. 0%, uurimuslik analüüs).

Rühma kohta, mille vereülekannete vajadus oli ≥ 8 ühikut 8 nädala jooksul, on andmeid saadaval piiratud hulgal. Patsientidel, kelle vereülekannete vajadus oli > 12 ühikut 8 nädala jooksul, ei ole ohutust ja efektiivsust kindlaks määratud.

Uurimuslikud leiud

Tabel 12: Uurimuslikud efektiivsusega seotud tulemused müelodüsplastilise sündroomiga patsientide kohta uuringus ACE-536-MDS-001

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 153)	Platseebo (N = 76)
mHI-E^a • 1...24. nädal Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr, %) (95% CI)	81 (52,9) (44,72; 61,05)	9 (11,8) (5,56; 21,29)
RBC-ülekannete vähenemine 4 ühikut 8 nädala jooksul, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Keskmise Hb sisalduse suurenemine ≥ 1,5 g/dl 8 nädala jooksul, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 153)	Platseebo (N = 76)
• 1...48. nädal		
Ravivastusega osalejate arv (ravivastuse määr, %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95% CI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
RBC-ülekannete vähenemine 4 ühikut 8 nädala jooksul, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Keskmise Hb sisalduse suurenemine $\geq 1,5$ g/dl 8 nädala jooksul, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Seerumi ferritiini keskmise sisalduse keskmine muutus imputeeritud ravieelse väärtuse põhjal (ravikavatsuslik populatsioon)		
Seerumi ferritiini keskmise sisalduse keskmine muutus 9. kuni 24. nädalal ($\mu\text{g/l}$) ^b		
Vähimruutude keskmine (standardviga)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
Vähimruutude keskmise 95% CI	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Ravi võrdlus (luspatertsept vs. platseebo) ^c		
Vähimruutude keskmiste vahe (standardviga)	-180,1 (65,81)	
Vähimruutude keskmiste vahe 95% CI	-309,8; -50,4	

Hb = hemoglobiin

^a mHI-E = modifitseeritud hematoloogiline paranemine – erütroidsed rakud. Selliste patsientide suhtarv, kes vastavad näidustatud raviperioodi 56 järjestikusel päeval rahvusvahelise töörühma *International Working Group* (IWG) 2006. aasta HI-E kriteeriumitele. Patsientide puhul, kelle RBC-ülekannete vajadus uuringu alguses oli ≥ 4 ühikut / 8 nädalat, defineeriti mHI-E kui RBC-ülekannete vajaduse vähenemine vähemalt 4 ühikut / 8 nädalat. Patsientide puhul, kelle RBC-ülekannete vajadus uuringu alguses oli < 4 ühikut / 8 nädalat, defineeriti mHI-E kui 8 nädala jooksul Hb keskmine suurenemine $\geq 1,5$ g/dl ilma RBC-ülekanneteta.

^b Kui ravieelsele järgnevas määratud intervallis patsiendil seerumi ferritiini väärtus puudus, imputeeriti seerumi ferritiinisaldus ravieelse väärtuse järgi.

^c Rühmade ravi erinevusi võrreldi kovariatsioonanalüüsiga (kaasa arvatud nominaalne p-väärtus), kus seerumi ferritiinisalduse muutus oli sõltuv muutuja, ravirühm (2 tasandit) oli tegur ja ravieelse seerumi ferritiinisaldus kaasmuutujad, stratifitseeritud keskmise ravieelse RBC vereülekannete vajadusega (≥ 6 ühikut vs. < 6 ühikut RBC-d 8 nädala jooksul) ja ravieelse IPSS-R-iga (väga väike või väike vs. keskmine).

Luspatertsepti ravirühmas oli ravivastusega osalejate pikimate RBC-ülekannetest sõltumatute (RBC *Transfusion Independent*, RBC-TI) perioodide mediaan 30,6 nädalat.

Kokku 62,1%-l (36/58) luspatertsepti ravivastusega osalejatest, kes saavutasid 1. kuni 24. nädalal RBC-TI ≥ 8 nädalaks, oli analüüsi koostamise ajaks vähemalt 2 RBC-TI episoodi.

• Transfusioonsõltuv β -talasseemia

Luspatertsepti efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) transfusioonsõltuva β -talasseemiaga seotud aneemiaga täiskasvanud patsientidel, kes vajasisid RBC-ülekandeid (6...20 RBC ühikut / 24 nädalat, kusjuures selle aja jooksul ei olnud > 35 päeva pikkusi ülekandeta perioode).

Nii luspatertsepti rühma kui ka platseeborühma patsiente raviti vähemalt 48 nädalat kuni 96 nädalat. Pärast pimemenetluse lõpetamist võisid platseeborühma patsiendid luspatertsepti rühma üle minna.

Kokku randomiseeriti 336 täiskasvanud patsienti 1 mg/kg luspatertsepti rühma (N = 224) või platseeborühma (N = 112); mõlemat manustati subkutaanselt iga 3 nädala järel. Lubatud oli annuse tiitrimine kuni 1,25 mg/kg. Sõltuvalt Hb tasemest võidi annuse manustamist edasi lükata või annust vähendada. Kõigil patsientidel oli võimalus saada parimat toetavat ravi (PTR), mis hõlmas vastavalt vajadusele RBC-ülekandeid, rauda kelaativaid aineid, antibiootikume, viirusevastast ja seenevastast ravi ning toidulisandeid. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli Hb S/ β -talasseemia või α -talasseemia või raske elundikahjustus (maksahaigus, südamehaigus,

kopsuhaigus või neerupuudulikkus). Välja jäeti ka patsiendid, kellel oli hiljuti olnud süvaveeni tromboos või insult või kes olid hiljuti tarvitanud ESA-d, immunosupressanti või hüdroksüureat. Uuringu ACE-536-B-THAL-001 β -talasseemiaga osalejate haiguse põhiandmed uuringu alguses on esitatud tabelis 13.

Tabel 13: Uuringu ACE-536-B-THAL-001 transfusioonsõltuva β -talasseemiaga patsientide demograafilised ja haigust iseloomustavad põhiandmed uuringu alguses

	Luspatertsept (N = 224)	Platseebo (N = 112)
Demograafilised andmed		
Vanus (aastates) Mediaan (min, max)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Vanuse kategooriad, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 kuni ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sugu, n (%)		
Mees	92 (41,1)	49 (43,8)
Naine	132 (58,9)	63 (56,3)
Rass, n (%)		
Asiaat	81 (36,2)	36 (32,1)
Mustanahaline	1 (0,4)	0
Valgenahaline	122 (54,5)	60 (53,6)
Ei kogutud või registreeritud	5 (2,2)	5 (4,5)
Muu	15 (6,7)	11 (9,8)
Haigust kirjeldavad näitajad		
Ülekande-eelne Hb läviväärtus^a, 12-nädalane sissejuhatav periood (g/dl) Mediaan (min, max)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Vereülekannete vajadus uuringu alguses / 12 nädalat Mediaan (min, max) (ühikut / 12 nädalat) (–12. nädal kuni 1. päev)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
B-talasseemia geenimutatsiooni rühm, n (%)		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
Mitte- β^0/β^0	155 (69,2)	77 (68,8)
puudub ^b	1 (0,4)	0

^a 12-nädalast vereülekande-eelset läviväärtust defineeriti patsiendi kõikide dokumenteeritud ülekande-eelsete Hb väärtuste keskmisena 12 nädala jooksul enne 1. tsükli 1. päeva.

^b Kategooriasse „Puudub” kanti valimi patsiendid, kellel asjaomase parameetri tulemust ei registreeritud.

Pärast seda, kui kõiki mittekatkestanud patsiente oli ravitud vähemalt 48 nädalat, lõpetati uuringu pimemenetlus analüüsimiseks.

Efektiivsustulemused on kokku võetud allpool.

Tabel 14: Transfusioonsõltuva β -talasseemiaga patsientide efektiivsustulemused uuringus ACE-536-B-THAL-001

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 224)	Platseebo (N = 112)
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>		
RBC-ülekannete vajaduse vähenemine uuringu algusega võrreldes $\geq 33\%$, kusjuures 12 järjestikuse nädala jooksul on ülekannete vajadus 2 ühiku võrra väiksem kui ravile eelnenud 12 nädala jooksul		
13...24. nädal	47 (21,0)	5 (4,5)
Suhtarvude vahe (95% CI) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p-väärtus ^b	< 0,0001	
<i>Teisesed tulemusnäitajad</i>		
37...48. nädal	44 (19,6)	4 (3,6)
Suhtarvude vahe (95% CI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-väärtus ^b	< 0,0001	
RBC-ülekannete vajaduse vähenemine uuringu algusega võrreldes $\geq 50\%$, kusjuures 12 järjestikuse nädala jooksul on ülekannete vajadus 2 ühiku võrra väiksem kui ravile eelnenud 12 nädala jooksul		
13...24. nädal	16 (7,1)	2 (1,8)
Suhtarvude vahe (95% CI) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-väärtus ^b	0,0402	
37...48. nädal	23 (10,3)	1 (0,9)
Suhtarvude vahe (95% CI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-väärtus ^b	0,0017	

CI: usaldusvahemik.

^a Suhtarvude vahe (luspatertsept + PTR – platseebo + PTR) ja 95% CI arvatud mittetingimusliku täpse testiga.

^b P-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testist stratifitseerituna geograafilise piirkonna järgi.

Uurimuslikud leiud

Tabel 15: Uuringu efektiivsustulemused transfusioonsõltuva β -talasseemiaga patsientidel uuringus ACE-536-B-THAL-001

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 224)	Platseebo (N = 112)
RBC-ülekannete vajaduse vähenemine uuringu algusega võrreldes $\geq 33\%$, kusjuures 12 järjestikuse nädala jooksul on ülekannete vajadus 2 ühiku võrra väiksem kui ravile eelnenud 12 nädala jooksul		
Ükskõik millised järjestikused 12 nädalat*	173 (77,2)	39 (34,8)
Suhtarvude vahe (95% CI) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Ükskõik millised järjestikused 24 nädalat*	116 (51,8)	3 (2,7)
Suhtarvude vahe (95% CI) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
RBC-ülekannete vajaduse vähenemine uuringu algusega võrreldes $\geq 50\%$, kusjuures 12 järjestikuse nädala jooksul on ülekannete vajadus 2 ühiku võrra väiksem kui ravile eelnenud 12 nädala jooksul		
Ükskõik millised järjestikused 12 nädalat*	112 (50,0)	9 (8,0)
Suhtarvude vahe (95% CI) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Ükskõik millised järjestikused 24 nädalat*	53 (23,7)	1 (0,9)
Suhtarvude vahe (95% CI) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	

Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 224)	Platseebo (N = 112)
Vähimruutude keskmise muutus RBC-ülekannete vajaduse vähenemises uuringu algusega võrreldes (RBC ühikut 48 nädala jooksul)		
1...48. nädal		
Vähimruutude keskmine	-4,69	+1,17
Vähimruutude keskmise vahe (luspatertsept-platseebo) (95% CI) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
49...96. nädal		
Vähimruutude keskmine	-5,43	+1,80
Vähimruutude keskmise vahe (luspatertsept-platseebo) (95% CI) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = kovariatsioonanalüüs; CI: usaldusvahemik.

^a Suhtarvude vahe (luspatertsept + PTR – platseebo + PTR) ja 95% CI arvutatud mittetingimusliku täpse testiga.

^b Hinnangud põhinevad ANCOVA-mudelil, milles geograafilised regioonid ja ülekannete vajaduse uuringu alguses on kovariandid.

* Platseebopatsiente hinnatakse enne luspatertseptile üleminekut. Käimasolevate analüüside korral, mis tahes järjestikuse 12/24 nädalal, ei sisalda luspatertsepti ravirühm platseebopatsiente, kes läksid üle luspatertseptile.

Luspatertsepti rühmas täheldati 48. nädalal seerumi keskmise ferritiinitaseme langus võrreldes tõusuga platseeborühmas (-235,56 µg/l vs. +107,03 µg/l), mistõttu ravirühmade vähimruutkeskmiste vahe oli -342,59 µg/l (95% CI: -498,30, -186,87).

Kokku 85%-l (147/173) luspatertseptiga ravivastuse saavutanud patsientidest, kellel vähenes vereülekannete vajadus ükskõik millise järjestikuse 12 nädala jooksul vähemalt 33%, saavutati analüüsi jooksul 2 või rohkem ravivastusega episoodi.

Transfusioonsõltumatu β-talasseemia

Luspatertsepti efektiivsust ja ohutust hinnati II faasi mitmekeskuselises randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), kus osalesid transfusioonsõltumatu β-talasseemiaga seotud aneemiaga täiskasvanud patsiendid (Hb kontsentratsioon ≤ 10 g/dl).

Kokku 145 täiskasvanud patsienti, kes said RBC-ülekandeid (0...5 RBC ühikut 24 nädala jooksul enne randomiseerimist) ja kelle ravieelne Hb väärtus oli ≤ 10 g/dl (määratletud vähemalt kahe ≥ 1-nädalase vahega 4 nädala jooksul enne randomiseerimist Hb mõõtmise keskmisena), randomiseeriti saama iga 3 nädala järel subkutaanselt luspatertsepti (N = 96) või platseebot (N = 49). Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid Hb väärtuse ja väsimuse/nõrkuse (*Tiredness/Weakness*, T/W) iganädalase skoori järgi transfusioonsõltumatu β-talasseemiaga (*non-transfusion-dependent*, NTDT) patsiendi teatatud tulemuse (*patient-reported outcome*, PRO) (NTDT-PRO) põhjal. Lubatud oli annuse tiitrimine kuni annuseni 1,25 mg/kg. Sõltuvalt Hb väärtusest võis annust edasi lükata või vähendada. 48-nädalase raviperioodi jooksul suurendati annust kuni annuseni 1,25 mg/kg kokku 53%-l patsientidest luspatertsepti rühmas (N = 51) ja 92%-l platseebo rühmas (N = 45). Luspatertsepti saanud patsientidest 96% said ravi 6 kuud või kauem ning 86% said ravi 12 kuud või kauem. 48-nädalase ravi lõpetas kokku 89 (92,7%) luspatertsepti saanud patsienti ja 35 (71,4%) platseebot saanud patsienti.

Kõigil patsientidel oli võimalus saada PTR-i, mis hõlmas vastavalt vajadusele RBC-ülekandeid, rauda kelaatiivaid aineid, antibiootikume, viirusvastast ja seenevastast ravi ning toidulisandeid. Hemoglobiini väikese väärtuse, aneemiaga seotud sümptomite (nt ravi vajavad hemodünaamika või kopsufunktsiooni häired) või kaasuvate haiguste korral oli lubatud arsti äranägemisel samaaegne aneemia ravi vereülekannetega. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli Hb S/β-talasseemia või alfa- (α)-talasseemia või raske elundikahjustus (maksahaigus, südamehaigus, kopsuhaigus või neerupuudulikkus), aktiivne C- või B-hepatiit või HIV. Välja jäeti ka patsiendid, kellel oli hiljuti olnud süvaveeni tromboos või insult või kes olid hiljuti

tarvitanud ESA-d, immunosupressanti või hüdroksüüreat, või kes võtsid pidevalt antikoagulanti või kellel oli ravile allumatu hüpertensioon. Uuringusse kaasati ainult piiratud arvul patsiente, kellel oli olemasoleva aneemiaga seotud kaasnevaid haigusi, nagu pulmonaalne hüpertensioon, maksa- ja neeruhaigus ja diabeet.

Uuringu ACE-536-B-THAL-002 transfusioonsõltumatu β -talasseemiaga ravikavatsusliku populatsiooni (*Intention-To-Treat*, ITT-rühm) haiguse põhiandmed uuringu alguses on esitatud tabelis 16.

Tabel 16: Uuringu ACE-536-B-THAL-002 transfusioonsõltumatu β -talasseemiaga patsientide demograafilised ja haigust iseloomustavad põhiandmed uuringu alguses

	ITT-rühm	
	Luspatertsept (N = 96)	Platseebo (N = 49)
Demograafilised andmed		
Vanus (aastad) Mediaan (min, max)	39,5 (18, 71)	41 (19, 66)
Sugu, n (%) Mees Naine	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rass, n (%) Asiaadid Valged Muu	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Haiguse iseloomustus		
β-talasseemia diagnoos, n (%) β -talasseemia HbE/ β -talasseemia β -talasseemia koos α -talasseemiaga	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Hb väärtus^a (g/dl) uuringu alguses Mediaan (min, max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Patsiendid keskmise Hb väärtuse^a kategooriaga (g/dl) uuringu alguses, n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
NTDT-PRO T/W skoor^b uuringu alguses, n (%) Mediaan (min, max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
NTDT-PRO T/W skoori^b kategooria uuringu alguses, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Vereülekanne vajadus uuringu alguses (ühikut/24 nädalat) Mediaan (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Splenektomia, n (%) Jah	34 (35,4)	26 (53,1)
MRT LIC (mg/g dw)^c, n Mediaan (min, max)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
MRT: põrna maht (cm³), n Mediaan (min, max)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)

	ITT-rühm	
	Luspatertsept (N = 96)	Platseebo (N = 49)
ICT kasutamine uuringu alguses, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Ferritiin seerumis (µg/l) uuringu alguses ^d Mediaan (min, max)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb = hemoglobiin; HbE = hemoglobiin E; ICT = rauda kelaativ ravi; LIC = maksa rauasisaldus (*liver iron concentration*); max = maksimaalne; min = minimaalne; MRT = magnetresonantstomograafia;

NTDT-PRO T/W = transfusioonisõltumatu β-talasseemiaga patsiendi teatatud tulemus väsimuse ja nõrkuse skooris.

^a 28-päevase skriinimisperiodi jooksul keskkloris määratud vähemalt 2 Hb väärtuse keskmine.

^b Algväärtus määratleti kui 7 päeva jooksul enne 1. päeva 1. annust mittepuuduvate NTDT-PRO T/W skooride keskmine.

^c Maksa rauasisalduse (LIC) väärtus võeti kas elektroonilisest osaleja andmekaardist (eCRF) või oli see väärtus, mis tuletati T2*, R2* või R2 parameetritest, sõltuvalt sellest, millist tehnikat ja tarkvara MRT LIC hõiveks kasutati.

^d Ferritiini keskmine sisaldus seerumis uuringu alguses arvutati 24. nädalal või 1. päeval enne 1. annust. Uuringu alguse ICT arvutati 24 nädala jooksul enne 1. annust 1. päeval või varem.

Efektiivsustulemused on kokku võetud allpool.

Tabel 17: Uuringus ACE-536-B-THAL-002 osalenud transfusioonisõltumatu β-talasseemiaga patsientide efektiivsustulemused

	ITT-rühm	
Tulemusnäitaja	Luspatertsept (N = 96)	Platseebo (N = 49)
<i>Esmane tulemusnäitaja</i> Keskmise Hb suurenemine pideva 12-nädalase intervalli jooksul (transfusioonideta) ravieelsega võrreldes ≥ 1 g/dl		
• 13...24. nädal Ravivastuse määr ^a , n [(%) (95% CI)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-väärtus ^c	< 0,0001	

CI = usaldusvahemik; Hb = hemoglobiin.

^a Määratletud kui patsientide arv, kellel RBC-ülekanneteta suurenes Hb väärtus uuringu algusega võrreldes ≥ 1 g/dl (st 4 nädala jooksul enne 1. päeva 1. annust ≥ 1 nädalase vahetega tehtud ≥ 2 Hb mõõtmise keskmine).

^b Ravivastuse määra (%) 95% usaldusvahemikku hinnati Clopperi-Pearsoni täpse testiga.

^c 95% usaldusvahemikuga ja p-väärtusega riskisuhet (luspatertsept vs. platseebo) hinnati CMH meetodil stratifitseerituna uuringu alguses määratud Hb kategooria (< 8,5 vs. ≥ 8,5 g/dl) ning uuringu alguses määratud NTDT-PRO T/W skoori kategooria (≥ 3 vs. < 3) järgi, mis olid randomiseerimisel määratletud kovariandid.

Märkus. Patsiendid, kellel 13...24. nädala Hb väärtused puudusid, liigitati analüüsis ravivastuseta osalejateks.

Kokku 77,1%-l luspatertseptiga ravitud patsientidest saavutati pideva 12-nädalase intervalli jooksul (transfusioonideta) keskmise HB-sisalduse suurenemine ≥ 1 g/dl ravieelsega võrreldes (13...24. nädal). See toime püsis 57,3%-l kuni 144. nädalani uuringus jätkanud patsientidest.

Lapsed

• Müelodüsplastilised sündroomid

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Reblozyliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta müelodüsplastiliste sündroomide korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

• β-talasseemia

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Reblozyliga tehtud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta, kes on β-talasseemia puhul vanemad kui 6 aastat (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tervetel vabatahtlikel ja patsientidel imendub luspatertsept subkutaanse süstimise järel aeglaselt – seerumi $C_{\max}$ saabub kõigil annusetasemetel sageli ligikaudu 7 päeva pärast manustamist. Populatsiooni farmakokineetiline (FK) analüüs näitab, et luspatertsepti imendumine vereringesse on uuritud annuste vahemikus lineaarne ja subkutaanse süsti koht (õlavars, reis või kõht) ei mõjuta imendumist märkimisväärselt. AUC individuaalne varieeruvus oli nii β -talasseemia kui ka MDS-iga patsientide hulgas ligikaudu 37%.

Jaotumine

Soovitavate annuste korral oli geomeetriline keskmine näiv jaotusruumala MDS-iga patsientidel 9,56 l ja β -talasseemiaga patsientidel 7,26 l. Väike jaotusruumala näitab, et luspatertsept jääb peamiselt rakuvälisesse vedelikku, mis on suure molekulmassi tõttu ootuspärane.

Biotransformatsioon

Eeldatavalt peaks luspatertsept proteolüütilises protsessis kataboliseeritama aminohapeteks.

Eritumine

Eeldatavalt ei eritu luspatertsept uriiniga oma suure molekulmassi tõttu, mis ületab glomerulaarfiltratsiooni läbilaskepiiri. Soovitud annuste kasutamisel oli geomeetriline keskmine näiv kogukliirens MDS-iga patsientidel 0,47 l/ööpäev ja β -talasseemiaga patsientidel 0,44 l/ööpäev. Geomeetriline keskmine poolväärtusaeg seerumis oli MDS-iga patsientidel ligikaudu 14,1 päeva ja β -talasseemiaga patsientidel 11 päeva.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuse suurendamisel vahemikus 0,125...1,75 mg/kg suurenesid luspatertsepti $C_{\max}$ ja AUC väärtused ligikaudu proportsionaalselt. Luspatertsepti kliirens ei sõltunud annusest ega ajast.

Kui luspatertsepti manustada iga kolme nädala järel, stabiliseerub luspatertsepti seerumikontsentratsioon 3 annuse järel; akumulatsioonimäär on ligikaudu 1,5.

Hb ravivastus

Patsientidel, kellele kanti uuringule eelneva 8 nädala jooksul üle < 4 ühikut RBC-d, suurenes Hb 7 päeva jooksul pärast ravi alustamist ning suurenemine oli korrelatsioonis luspatertsepti $C_{\max}$ -i saavutamise ajaga. Suurimat keskmist Hb tõusu täheldati pärast esimest annust ning järgmistele annustele järgnesid täiendavad väiksemad tõusud. Hb taseme uuringueelne väärtus taastus ligikaudu 6 kuni 8 nädalat pärast viimast annust (0,6 kuni 1,75 mg/kg). ESA-refraktaarsetel või -talumatutel MDS-i või β -talasseemiaga patsientidel oli luspatertsepti seerumikontsentratsiooni (AUC) suurenemine seostatav suurema Hb tõusuga.

Transfusioonisõltumatu β -talasseemiaga patsientidel, kellel ravieelne transfusioonivajadus oli 0 kuni 5 ühikut 24 nädala jooksul, oli luspatertsepti seerumikontsentratsiooni suurendamine (ajale keskmistatud AUC) seotud suurema tõenäosusega, et saavutati Hb väärtuse suurenemine (≥ 1 g/dl või $\geq 1,5$ g/dl) ning sellise Hb suurenemise pikem kestus. Luspatertsepti seerumikontsentratsioon, millega saavutati 50% maksimaalsest Hb tootmist stimuleerivast toimest, oli hinnanguliselt 7,6 $\mu\text{g/ml}$.

Patsientide erirühmad

Eakad

Luspatertsepti populatsiooni farmakokineetilisse analüüsi kaasati MDS-i puhul patsiendid vanusega 27...95 aastat ning β -talasseemia puhul 18...71 aastat; MDS-iga patsientide vanuste mediaan oli 72,5 aastat ning β -talasseemiaga patsientide vanuste mediaan oli 33 aastat. Vanuserühmade lõikes ei täheldatud MDS-iga patsientidel (≤ 64 , 65...74 ja ≥ 75 aastat) ega β -talasseemiaga patsientidel (18...71 aastat) kliiniliselt olulist AUC ega kliirensi erinevust.

Maksakahjustus

Luspatertsepti populatsiooni farmakokineetilisse analüüsi kaasati patsiente, kellel oli normaalne maksafunktsioon (BIL, ALAT ja ASAT $\leq$ ULN; N = 62 β -talasseemiaga patsientide puhul ning N = 311 MDS-iga patsientide puhul), kerge maksakahjustus (BIL $> 1...1,5 \times$ ULN ning ALAT või ASAT $>$ ULN; N = 89 β -talasseemiaga patsientide puhul ning N = 126 MDS-iga patsientide puhul), mõõdukas maksakahjustus (BIL $> 1,5...3 \times$ ULN, suvaline ALAT või ASAT; N = 157 β -talasseemiaga patsientide puhul ning N = 32 MDS-iga patsientide puhul) või raske maksakahjustus (BIL $> 3 \times$ ULN, suvaline ALAT või ASAT; N = 73 β -talasseemiaga patsientide puhul ning N = 1 MDS-iga patsientide puhul) vastavalt USA riikliku vähiinstituudi (*National Cancer Institute*) maksakahjustuste liigituskriteeriumitele. Maksafunktsiooni kategooriate, suurenenud maksaensüümitasemete (ALAT või ASAT, kuni $3 \times$ ULN) ja suurenenud kogubilirubiini taseme (4...246 $\mu\text{mol/l}$) mõju luspatertsepti kliirensile ei täheldatud. Maksafunktsiooni rühmade lõikes ei täheldatud keskmise tasakaaluoleku C_{max} ja AUC kliiniliselt olulisi erinevusi. Maksaensüümi (ALAT või ASAT) aktiivsusega $\geq 3 \times$ ULN patsientide FK andmeid ei ole piisavalt. Maksatsirroosiga (Childi-Pugh' klassid A, B ja C) patsientide farmakokineetika osas andmed puuduvad, sest spetsiifilisi uuringuid ei ole tehtud.

Neerukahjustus

Luspatertsepti populatsiooni farmakokineetilisse analüüsi kaasati patsiente, kellel oli normaalne neerufunktsioon (individuaalne eGFR ≥ 90 ml/min; N = 302 β -talasseemiaga patsientide puhul ning N = 169 MDS-iga patsientide puhul), kerge neerukahjustus (individuaalne eGFR 60 kuni 89 ml/min; N = 74 β -talasseemiaga patsientide puhul ning N = 204 MDS-iga patsientide puhul) või mõõdukas neerukahjustus (individuaalne eGFR 30 kuni 59 ml/min; N = 4 β -talasseemiaga patsientide puhul ning N = 88 MDS-iga patsientide puhul) nagu määratletud neeruhaiguse dieedi modifitseerimise uuringus MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel oli luspatertsepti tasakaalukontsentratsioon seerumis (AUC) 24...41% suurem kui normaalse neerufunktsiooni korral. Raske neerukahjustusega (individuaalne eGFR < 30 ml/min) või terminaalse neerupuudulikkusega patsientide kohta on farmakokineetilised andmed ebapiisavad.

Muud olulised tegurid

Järgmistel populatsiooni omadustel ei ole luspatertsepti AUC-le ega kliirensile kliiniliselt olulist mõju: sugu ja rass (asiaadid vs. valgenahalised).

Järgmistel uuringu alguses registreeritud haiguse tunnustel polnud luspatertsepti kliirensile kliiniliselt olulist mõju: seerumi erütropoetiinisaldus (2,4...1680 U/l β -talasseemiaga patsientide puhul ning 7,80...2920 U/l MDS-iga patsientide puhul), RBC-ülekannete vajadus (0...43,4 ühikut 24 nädala kohta), MDS-i ringjad sideroblastid, β -talasseemia genotüüp (β^0/β^0 vs. mitte- β^0/β^0) ja splenektomia.

Luspatertsepti jaotusruumala ja kliirens suurenesid kehakaalu suurenemisega (33...124 kg), mis annab alust eelistada kehakaalupõhist annustamisskeemi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannuse toksilisus ja korduvtoksisilisus

Luspatertsepti korduva manustamise järel tekkis rottidel järgmiseid mürgistusnähte: membranoproliferatiivne glomerulonefriit, neerupealiste nekroos ja/või mineraliseerumine, maksarakkude vakuoliseerumine ja nekroos, mao glandulaarse osa mineraliseerumine ning südame ja kopsude kärbumine histoloogiliste leidudeta. Mitmes uuringus täheldati rottidel ja küülikutel tagajäsemete/jalgade turset (muu hulgas noorloomadega tehtud uuringutes ja reproduktiivtoksisilise uuringutes). Ühel noorel rotil korreleerus see histopatoloogiliselt uue luukoe moodustumise, fibroosi ja põletikuga. Membranoproliferatiivset glomerulonefriiti täheldati ka ahvidel. Peale selle täheldati ahvidel järgmiseid mürgistusnähte: veresoonte degeneratsioon ning põletikulised infiltraadid aju soonpõimikus.

6-kuulises toksilisuse uuringus, mis oli ühtlasi pikima kestusega ahvidel korraldatud uuring, oli kõrgeim annus, millel kahjulikke mõjusid ei täheldatud (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), 0,3 mg/kg (0,3 × kliiniline kokkupuude annustamisel 1,75 mg/kg iga 3 nädala järel). Rottidel NOAEL-i ei tuvastatud ning rottide 3-kuulises uuringus oli madalaim annustase, millel kahjulikke mõjusid täheldati (*lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL), 1 mg/kg (0,9 × kliiniline kokkupuude annustamisel 1,75 mg/kg iga 3 nädala järel).

Kantserogenees ja mutageens

Luspatertseptiga ei ole kantserogeensuse ega mutageensuse uuringuid tehtud. Noorloomade toksilisuse definitiivses uuringus tekkis suurima annusega (10 mg/kg) rühmas hematoloogiline kasvaja kolmel (3) uuritud rotil 44-st. Nende kasvajate esinemine noorloomadel on ebatavaline ja seost luspatertsept manustamisega ei saa välistada. 10 mg/kg annustega, mille puhul kasvaja ilmnesid, kaasnev kokkupuude on ligikaudu 4 korda suurem kui kliinilisel annustamisel 1,75 mg/kg iga kolme nädala järel.

Teistes luspatertseptiga tehtud mittekliinilistes ohutusuuringutes, sh 6-kuulises ahvidega tehtud uuringus ei ole ükskõik mis liigil muid kasvaja ega kasvaja eelseid koemuutusi täheldatud.

Fertiilsus

Rottidega tehtud fertiilsusuuringus vähendas luspatertsepti manustamine emasloomadele suurimast praegu inimestele soovitatud annusest suuremates annustes kollakehade keskmist arvu, pesastumiste arvu ja elujõuliste embrüode osakaalu. Kui loomkatses oli ekspositsioon kliinilisest ekspositsioonist 1,5 korda suurem, siis selliseid mõjusid ei täheldatud. Mõju emaste rottide fertiilsusele möödus pärast 14-nädalast taastumisperioodi.

Luspatertsepti manustamine isastele rottidele suurimast praegu inimestele soovitatavast annusest suuremates annustes ei avaldanud kahjulikku mõju isaste suguelunditele ega nende võimele paarituda ning viljastada elujõulisi embrüoid. Suurim isastel rottidel katsetatud annus andis kliinilisest kokkupuutest ligikaudu 7 korda suurema ekspositsiooni.

Embrüo ja loote areng

Embrüo ja loote arengu toksikoloogilised uuringud (annusevahemiku leidmiseks mõeldud ja definitiivsed uuringud) tehti tiinete rottide ja küülikutega. Definitiivsetes uuringutes manustati organogeneesi ajal kaks korda kord nädalas 30 mg/kg või 40 mg/kg annus. Luspatertseptil oli rottidele selektiivne arengutoksiline mõju (ema ei mõjutanud; loodet mõjutas) ning küülikutele ema ja loote arengut kahjustav toksiline mõju (mõjutas nii ema kui ka loodet). Mõlemal liigil ilmnes embrüofetaalseid mõjusid, sh elusloodete arvu ja lootekaalu vähenemist ning resorptsiooni, tiinuse pesastumise järgse katkemise ja luustumisvariatsioonide sagenemist ja küülikute loodetes roiete ja selgrootülilide väärarenguid. Mõlemal liigil ilmnes embrüofetaalsetes uuringutes luspatertsepti mõju madalaimal katsetatud annusel ehk 5 mg/kg, mis vastab rottidel ja küülikutel kokkupuutele, mis on hinnangulisest kliinilisest kokkupuutest vastavalt ligikaudu 2,7 ja 5,5 korda suurem.

Pre- ja postnataalne areng

Pre- ja postnataalse arengu uuringus, milles manustati 3, 10 või 30 mg/kg kord iga 2 nädala järel alates 6. gestatsioonipäevast kuni 20. postnataalse päevani (*post-natal day*, PND), täheldati kõigi annuste korral järgmiseid kahjulikke mõjusid: mõlemast soost F₁ poegade väiksem sünnikaal, imetamisaegne kaal ja võõrutusjärgne kaal (PND 28); F₁ emaste väiksem kehakaal varajasel paaritumiseelsel perioodil (1. ja 2. nädal) (kõrvaltoime ilmnes ainult 30 mg/kg annuse korral) ja F₁ isaste väiksem kehakaal paaritumiseelsel, paaritumisaegsel ja paaritumisjärgsel perioodil ning F₁ poegade mikroskoopilised neeruleiud. Peale selle täheldati kahjutuid leide, sh 10 ja 30 mg/kg annuste korral isaste hilisemat sugulist küpsemist. F₁ põlvkonna kasvu aeglustumine ja kahjulikud leiud neerudes ei võimaldanud määrata F₁ üld- ja arengutoksilisuse NOAEL-i. Sellele vaatamata loeti F₁ loomade käitumusliku hindamise, fertiilsuse ja reproduktiivfunktsiooni NOAEL-iks 30 mg/kg/annus, sest käitumisindeksites, fertiilsuses ja reproduktiivparameetrites ei täheldatud kummalgi sool ühelgi annusetasemel muutusi. Luspatersept läbib tiinete rottide ja küülikute platsenta ja eritub imetavate rottide piima.

Toksilisus noorloomadele

Noorte rottidega tehtud uuringus manustati luspatersepti alates 7. postnataalsest päevast (PND 7) kuni PND 91 annuses 0, 1, 3 või 10 mg/kg. Paljud täiskasvanud rottide korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud leiud kordusid ka noortel rottidel. Need leiud hõlmasid neerudes glomerulonefriiti, neerupealse veritsust/paisu, nekroosi ja mineraliseerumist, mao limaskesta mineraliseerumist, südame väiksemat kaalu ning tagajäsemete/jalgade turset. Ainult noortele rottidele iseloomulikeks luspaterseptiga seotud leidudeks olid neerusäsi siseosa atroofia/hüpoplaasia, isaste keskmise suguküpsuse saavutamise vanuse tõus, mõju reproduktiivtulemustele (madalamad paaritumisindeksid) ning kahjutu luuhõrenemine nii isastel kui ka emastel rottidel. Mõju paljunemisvõimele täheldati pärast enam kui 3-kuulist taastumisperioodi, mis viitab püsivale mõjule. Kuigi säsi atroofia/hüpoplaasia pöörduvust ei uuritud, peetakse sellist mõju pöördumatuks. Kliiniliselt olulistel annustel täheldati kahjustavaid kõrvaltoimeid neerudele ja reproduktiivsele süsteemile ja neid nähti madalaimal katsetatud annusel ja seetõttu ei suudetud NOAEL-i määrata. Peale selle ilmnes suurima annusega (10 mg/kg) rühmas hematoloogiline kasvaja kolmel (3) uuritud rottil 44-st. Kõiki neid leidsid peetakse võimalikuks riskideks pediaatrilistele patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat (E 330)
Naatriumtsitraat (E 331)
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
5 aastat.

Pärast lahustamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 8 tunni jooksul toatemperatuuril ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) või kuni 24 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Reblozyl 25 mg süstelahuse pulber

3 ml I tüüpi klaasviaal, millel on hüdrofoobse kattega sisepind ning mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgi ja kollasest polüpropüleenist eemaldatava kattega.

Reblozyl 75 mg süstelahuse pulber

3 ml I tüüpi klaasviaal, millel on hüdrofoobse kattega sisepind ning mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgi ja oranžist polüpropüleenist eemaldatava kattega.

Pakendi suurus: 1 viaal

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb Reblozyl ettevaatlikult lahustada. Vältida agressiivset raputamist.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Reblozyl tarnitakse lüofiliseeritud pulbrina, mis tuleb enne kasutamist lahustada. Reblozyl'i lahustamiseks tohib kasutada ainult süstevett.

Lahustada tuleb ettenähtud annuse saamiseks vajaliku arvu Reblozyl'i viaalide sisu.

Lahustamisel tuleb kasutada gradueeritud süstalt, et saavutada õige annus.

Lahustamiseks toimida järgmiselt.

1. Eemaldage viaalilt värviline kate and pühkige korgi pinda alkoholipadjakesega.
2. Reblozyl 25 mg pulber süstelahuse valmistamiseks
Lisage sobiva gradeeringu ja nõelaga varustatud süstla abil viaali 0,68 ml süstevett, suunates joa lüofiliseeritud pulbrile. Laske üks minut seista. Igast 25 mg üheannuselise viaaliga saab vähemalt 0,5 ml luspatersepti lahust kontsentratsiooniga 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg pulber süstelahuse valmistamiseks

Lisage sobiva gradeeringu ja nõelaga varustatud süstla abil viaali 1,6 ml süstevett, suunates joa lüofiliseeritud pulbrile. Laske üks minut seista. Igast 75 mg üheannuselise viaaliga saab vähemalt 1,5 ml luspatersepti lahust kontsentratsiooniga 50 mg/ml.

3. Hävitage lahustamiseks kasutatud nõel ja süstal ära. Ärge kasutage neid subkutaanseks süstimiseks.
4. Liigutage viaali õrnalt ringikujuliselt keerutades 30 sekundit. Lõpetage segamine ja laske viaalil 30 sekundit püstasendis seista.
5. Vaadeldge viaali ja kontrollige kas kogu pulber on lahustunud. Kui täheldate lahustumata pulbrit, korrake 4. sammu, kuni kogu pulber lahustub.
6. Pöörake viaal ümber ning keerutage ümberpööratuna õrnalt 30 sekundit. Pöörake viaal tagasi püstasendisse ja laske 30 sekundit seista.
7. Korrake 6. sammu veel seitse korda, et viaali külgedelt lahustuks kogu pulber täielikult.
8. Enne manustamist kontrollige saadud lahust visuaalselt. Õige segamise korral on Reblozyli lahus värvitu kuni kergelt kollakas selge kuni kergelt pärlendav lahus, mis ei sisalda nähtavat heljunit. Kui näete lahustumata pulbrit või tundmatu päritoluga heljunit, siis ärge ravimit kasutage.
9. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, lugege säilitustingimusi lõigust 6.3.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuni 2020
Viimane müügiloa uuendamise kuupäev: 14. veebruar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada inimravimite komiteega kokkulepitud ajakava järgi.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Reblozyli turuletoomist igas liikmesriigis, peab müügiloo hoidja riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavitamis- ja levitamisviisid ja programmi muud aspektid.

Müügiloo hoidja tagab igas liikmesriigis, kus turustatakse Reblozyli, kõigi tervishoiutöötajate, kes kavatsevad Reblozyli välja kirjutada, varustamise tervishoiutöötaja teabepaketiga, mis sisaldab:

1. teavet, kust leida uusim ravimi omaduste kokkuvõte;
2. tervishoiutöötaja kontroll-loendit;
3. patsiendikaarti (ainult rasestumisvõimelistele naistele).

Tervishoiutöötaja kontroll-loend

Tervishoiutöötaja kontroll-loendit tuleb kasutada enne ravi alustamist, igal manustamisel ja seejärel regulaarsete intervallidega järelkontrolli tegemisel.

Tervishoiutöötaja kontroll-loend peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid.

- Teave loomadega tehtud uuringute kohta, mis näitavad luspatersepti kahjulikku toimet reproduktiivsusele ning toksilisust embürole ja lootele, mistõttu see on raseduse ajal vastunäidustatud.
- Meeldetuletus, et luspatersept on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Vajadus nõustada patsienti enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt luspatersepti potentsiaalse teratogeense toime ja selle riski vähendamiseks vajalike meetmete suhtes.
- Enne ravi alustamist tuleb teha rasedustest ja ravi määraja peab veenduma, et tulemus on negatiivne. Seda tuleb sobivate intervallidega korrata.
- Patsiendid peavad kasutama ravi ajal luspaterseptiga väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Naised ei tohi ravi ajal rasestuda. Kui naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb ravi luspaterseptiga lõpetada. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal luspaterseptiga ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõpetamist luspaterseptiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Vajadus nõustada patsienti raseduse ajal ja hinnata iga raseduse tulemust.
- Kui naine rasestub ravi ajal või 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist luspaterseptiga, tuleb patsiendile meelde tuletada, et sellest tuleb olenemata täheldatud kõrvaltoimetest teatada tervishoiutöötajale, riigi pädevale ametiasutusele ja/või BMS-ile, kasutades kohalikku e-posti aadressi või külastades materjalis esitatud veebisaiti.

Patsiendikaart (ainult rasestumisvõimelistele naistele)

Tervishoiutöötaja väljastab patsiendikaardi rasestumisvõimelistele naistele ravi alustamisel. Tervishoiutöötaja peab paluma rasestumisvõimelistel naistel enne iga manustamist kinnitada, et neil on patsiendikaart olemas, ja varustama neid vajaduse korral täiendavate kaartidega.

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Juhised rasestumisvõimelisele naisele:
- Rasestumisvõimelistel naistel peab enne ravi alustamist lüspatertseptiga rasedustest olema negatiivne.
- Rasestumisvõimelistel naistel tuleb kasutada ravi ajal lüspatertseptiga ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu vähemalt üht väga efektiivset rasestumisvastast meetodit.
- Kohustus teatada arstile raseduse kahtlusest või kinnitust leidnud rasedusest ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reblozyl 25 mg süstelahuse pulber
luspatertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 25 mg luspatertsepti. Pärast lahustamist sisaldab üks ml lahust 50 mg luspatertsepti.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT
VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1452/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

REBLOZYL 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Reblozyl 25 mg süstelahuse pulber
luspatertsept
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reblozyl 75 mg süstelahuse pulber
luspatertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 75 mg luspatertsepti. Pärast lahustamist sisaldab üks ml lahust 50 mg luspatertsepti.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT
VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1452/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

REBLOZYL 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Reblozyl 75 mg süstelahuse pulber
luspatertsept
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Reblozyl 25 mg süstelahuse pulber

Reblozyl 75 mg süstelahuse pulber

luspatertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Reblozyl ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Reblozyl'i manustamist
3. Kuidas Reblozyl'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Reblozyl'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Reblozyl ja milleks seda kasutatakse

Reblozyl sisaldab toimeainena luspatertsepti. Seda kasutatakse järgmiste haiguste raviks.

Müelodüsplastilised sündroomid

Müelodüsplastilisteks sündroomideks (MDS) nimetatakse paljude erinevate vere- ja luuüdihäirete kogumit.

- Vere punaliblede areng häirub ja need ei täida enam oma ülesannet korralikult.
- Patsientidel võib tekkida mitmesuguseid sümptomeid, sh vere punaliblede vähesus (aneemia) ja vajadus punaliblede ülekanneteks.

Reblozyl'i kasutatakse MDS-ist põhjustatud aneemiaga täiskasvanutel, kellel on vaja punaliblede ülekandeid.

Beetatalasseemia

β -talasseemia on geneetiline pärilik verehaigus.

- See mõjutab hemoglobiini tootmist.
- Patsientidel võib tekkida mitmesuguseid sümptomeid, sh vere punaliblede vähesus (aneemia) ja vajadus punaliblede ülekanneteks.

Reblozyl'i kasutatakse aneemia raviks β -talasseemiaga täiskasvanutel, kes võivad vajada või mitte regulaarseid punaliblede ülekandeid.

Kuidas Reblozyl toimib?

Reblozyl stimuleerib organismi punaste vereliblede tootmisvõimet. Punased verelibled sisaldavad hemoglobiini ehk valku, mis kannab hapnikku kehas laiali. Mida rohkem punaseid vereliblesid teie organism toodab, seda rohkem on teil hemoglobiini.

Müelodüsplastilise sündroomi ja beetatalasseemiaga patsientidele, kes vajavad regulaarseid vereülekandeid

Reblozyl võib ära hoida või vähendada punaliblede ülekannete vajadust.

- Punaliblede ülekanded võivad põhjustada ebanormaalselt suurt rauasisaldust veres ja mitmesugustes elundites. See võib aja jooksul kahjulikuks muutuda.

Beetatalasseemiaga patsientidele, kes ei vaja regulaarseid vereülekandeid
Reblozyl võib leevendada teie aneemiat, suurendades hemoglobiinisaldust teie veres.

2. Mida on vaja teada enne Reblozyl manustamist

Reblozyl ei tohi kasutada,

- kui olete lüspatertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase (vt jaotist „Rasedus“);
- kui vajate ravi vererakkude luuüdivälise vohamise (ekstramedullaarse vereloome vohandid, EMH-vohandid) vähendamiseks.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui

- olete β -talasseemiaga patsient
 - ja teie põrn on eemaldatud. Teil võib olla suurem trombide tekke risk. Arst räägib teile teistest võimalikest riskiteguritest, mis võivad teie riski suurendada – muu hulgas:
 - hormoonasendusravi või
 - varem tekkinud tromb;
- olete MDS-iga patsient
 - ja teil on olnud insult või südame- või vereringeprobleemid. Teil võib olla suurem trombide tekke risk.Arst võib kasutada trombide tekke tõenäosuse vähendamiseks ennetavaid meetmeid või ravimeid;
- kui teil on tugev püsiv seljavalu; jalgade, käte või käsivarte tuimus või nõrkus või tahtlike liigutuste kadumine; kontrolli kadumine soole- ja põietegevuse üle (pidamatus). Need võivad olla ekstramedullaarse vereloome vohandite ja seljaaju kompressiooni (kokkusurumine) sümptomid;
- teil on kunagi olnud kõrge vererõhk – Reblozyl võib vererõhku tõsta. Enne Reblozyl kasutamise alustamist ja kogu ravi vältel kontrollitakse teie vererõhku. Reblozyl manustatakse teile ainult siis, kui teie vererõhk on kontrolli all;
- teil on haigus, mis kahjustab luude tugevust ja tervist (osteopeenia ja osteoporoos). On olemas risk, et teie luud võivad kergemini murduda.

Rutiinsed analüüsid

Enne iga selle ravimi annuse manustamist tehakse teile vereanalüüs. Arst peab veenduma, et teie hemoglobiinitase on selle ravimi tarvitamiseks sobiv.

Neeruprobleemide korral võib arst teha täiendavaid analüüse.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel.

Muud ravimid ja Reblozyl

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

- Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal ja vähemalt 3 kuud enne rasestumist. Reblozyl võib loodet kahjustada.
- Enne ravi alustamist laseb arst teil teha rasedustesti ja annab teile patsiendikaardi.
- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Imetamine

- Ärge imetage seda ravimit kasutades ja 3 kuud pärast viimast annust. Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Rasestumisvastased vahendid

- Reblozyliga ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast annust peate kasutama efektiivset rasestumise ärahoidmise meetodit.

Rääkige oma arstiga rasestumise ärahoidmise meetoditest, mis võivad teile selle ravimi kasutamise ajal sobida.

Fertiilsus

Kui olete naine, võib see ravim põhjustada viljakusprobleeme. See võib mõjutada teie võimet lapsi saada. Enne ravimi kasutamist pidage nõu arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Reblozyl kasutamise ajal võite tunda väsimust, pearinglust või nõrkust. Sel juhul ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid ja pöörduge kohe arsti poole.

Reblozyl sisaldab naatriumi ja polüsorbaat 80

Naatrium: ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Polüsorbaat 80: see ravim sisaldab 0,1 mg polüsorbaati 80 igas 25 mg/viaalis või 0,3 mg polüsorbaati 80 igas 75 mg/viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Reblozylit manustatakse

Teie arst on enne teile selle ravimi andmist teinud teile vereanalüüsid ja otsustanud, kas te vajate Reblozylit.

Reblozylit süstitakse teile naha alla (subkutaanselt).

Kui palju teile manustatakse?

Annus põhineb teie kehakaalul kilogrammides. Süstib arst, meditsiiniõde või mõni teine tervishoiutöötaja.

- Soovitav algannus on 1 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta.
- See annus tuleb manustada üks kord iga kolme nädala järel.
- Arst kontrollib teie seisundi muutumist ja võib vajadusel annust muuta.

Reblozylit kasutamise ajal jälgib arst teie vererõhku.

Müelodüsplastilised sündroomid

Maksimaalne ühekordne annus on 1,75 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

Beetatalasseemia

Maksimaalne ühekordne annus on 1,25 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

Kui teil jääb üks annus vahele

Kui teil jääb Reblozylit süst vahele või visiit lükkub edasi, tehakse teile Reblozylit süst esimesel võimalusel. Seejärel jätkub teie annustamine ettenähtud viisil – annuste vahele jääb vähemalt 3 nädalat.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Õelge kohe arstile, kui märkate mõnda järgmistest:

- kõndimis- või rääkimisraskused, pearinglus, tasakaalu- ja koordinatsioonihäired, näo, jala või käsivarre tuimus või halvatus (sageli ühel kehapoolel), hägustunud nägemine. Need kõik võivad olla insuldi sümptomid
- sääre või käsivarre valulik turse ja pingsus (trombid)
- tugev, püsiv seljavalu; jalgade, käte või käsivarte tuimus või nõrkus või tahtlike liigutuste kadumine; kontrolli kadumine soole- ja põietevõime üle (pidamatus). Need võivad olla ekstramedullaarse vereloome vahandite (EMH-vahandid) ja seljaaju kompressiooni (kokkusurumine) sümptomid
- silmade ümbruse, näo, huulte, suu, keele või kõri turse
- allergilised reaktsioonid
- lööbed

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- köha
- hingamisraskused või õhupuudus
- jalgade või käte turse
- kõrge vererõhk ilma sümptomiteta või peavaluga
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- gripp või gripitaolised sümptomid
- peeringlus, peavalu
- kõhulahtisus, iiveldus
- kõhuvalu
- selja-, liigese- või luuvalu
- väsimus või nõrkus
- uinumine- või magamisraskused
- muutused vereanalüüside tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kreatiniinisalduse suurenemine veres). Need võivad olla maksa- ja neeruprobleemide nähud
- lihasekrampid, peeringlus, ebakorrapärase südamelöögid, väsimine segasus. Need võivad näidata, et organismis on teatud mineraalaineid liiga palju või liiga vähe (elektrolüütide häired).

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- hingamisteede infektsioon
- minestamine, pöörlemistunne, segasustunne
- vähenenud söögiisu
- kõhuvalu
- luumurrud trauma tagajärjel
- lihasevalu
- rindkerevalu
- vähenenud lihasjäikus
- väikesed ümmargused punased või lillad täpid
- kergesti tekkivad verevalumid, ninaverejooks või igemevereitsus
- tugev ühepoolne peavalu
- kiirenenud südametegevus (tahhükardia)

- punetus, põletustunne ja valu süstekohas (süstekoha reaktsioonid) või paistetus, nahasügelus (süstekoha erüteem)
- neerude töö häired
- tavapärasest suurem higistamine
- suur kusihahe sisaldus veres (avaldub analüüsides)
- organismi vedelikupuudus (dehüdratsioon)
- kuseteede infektsioon
- vahutav uriin. See võib näidata uriini liiga suurt valgusisaldust (proteinuuria ja albuminuuria)
- õhupuudus pingutusel või lamades. See võib olla südamepuudulikkuse tunnus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Reblozyl säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid: hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast esimest avamist ja manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Reblozyl kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, võib seda säilitada kuni 8 tundi toatemperatuuril ($\leq 25\text{ °C}$) või kuni 24 tundi temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Reblozyl sisaldab

- Toimeaine on luspatertsept. Üks viaal sisaldab 25 mg või 75 mg luspatertsepti. Pärast lahustamist sisaldab üks ml lahust 50 mg luspatertsepti.

Teised abiained on sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks). Vt lõik 2 – Reblozyl sisaldab naatriumi ja polüsorbaat 80.

Kuidas Reblozyl välja näeb ja pakendi sisu

Reblozyl on valge kuni valkjas pulber süstelahuse (süstelahuse pulber) valmistamiseks. Reblozyl tarnitakse klaasist viaalides mis sisaldavad 25 mg või 75 mg luspatertsepti.

Igas pakis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele**Jälgitavus**

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Toote säilitamine

Avamata viaal

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 8 tunni jooksul toatemperatuuril (≤ 25 °C) või kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda.

Annuse arvutamine

Vajaliku annuse võib vastavalt patsiendi kehakaalule (kg) arvutada järgmiselt:

vajalik annus (mg) = annusetase (mg/kg) $\times$ patsiendi kaal (kg) iga kolme nädala järel.

Lahuse valmistamise juhised

Reblozyl tarnitakse lüofiliseeritud pulbrina, mis tuleb lahustada süsteveega. Lahustamisel tuleb kasutada gradueeritud süstalt, et saavutada õige annus. Vt tabel 1.

Tabel 1: Reblozyl lahustamistabel

Tugevus	Lahustamiseks vajalik süstevee kogus	Saadud lahuse kontsentratsioon (nimiväärtus)
25 mg viaal	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg viaal	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Eemaldage viaalilt värviline kate and pühkige viaali korgi pinda alkoholipadjakesega.
2. Lisage sobiva gradeeringu ja nõelaga varustatud süstla abil süstevesi viaali, suunates joa lüofiliseeritud pulbrile. Laske üks minut seista.
3. Hävitage lahustamiseks kasutatud nõel ja süstal ära. Ärge kasutage neid subkutaanseks süstimiseks.
4. Liigutage viaali õrnalt ringikujuliselt keerutades 30 sekundit. Lõpetage segamine ja laske viaalil 30 sekundit püstasendis seista.
5. Vaadeldge viaali ja kontrollige kas kogu pulber on lahustunud. Kui täheldate lahustumata pulbrit, korrake 4. sammu, kuni kogu pulber lahustub.
6. Pöörake viaal ümber ning keerutage ümberpööratuna õrnalt 30 sekundit. Pöörake viaal tagasi püstasendisse ja laske 30 sekundit seista.
7. Korrake 6. sammu veel seitse korda, et viaali külgedelt lahustuks kogu materjal täielikult.
8. Enne manustamist kontrollige saadud lahust visuaalselt. Õige segamise korral on Reblozyl lahust värvitu kuni kergelt kollakas selge kuni kergelt pärlendav lahus, mis ei sisalda nähtavat heljumit. Kui näete lahustumata pulbrit või tundmatu päritoluga heljumit, siis ärge ravimit kasutage.
9. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, lugege eespool jaotist *Toote säilitamine*.

Manustamisviis

Kui Reblozyli manustamiskõlblikuks muudetud lahust säilitatakse külmkapis, siis tuleb see 15–30 minutit enne süstimist külmkapist välja võtta, et see jõuaks soojeneda toatemperatuurini. See teeb süstimise mugavamaks.

Soovitavalt ei tohiks ühte süstekohta süstida rohkem kui 1,2 ml ravimit. Kui on vaja manustada rohkem kui 1,2 ml, tuleb Reblozyli kogus jagada mitmeks ligikaudu võrdse mahuga süstiks eri süstekohtadesse, kasutades sama anatoomilist paiget, kuid teisel kehapoolel. Lahustage ettenähtud annuse saamiseks vajaliku arvu Reblozyli viaalide sisu.

Süstige Reblozyl subkutaanselt õlavarre, reie või kõhu piirkonda.

Kui on vaja teha mitu süsti, tehke iga subkutaanne süst uue süstla ja nõelaga. Kasutamata jäänud osa hävitage. Ärge võtke ühest viaalist rohkem kui ühte annust.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.