

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Reblozyl 25 mg prašak za otopinu za injekciju

Reblozyl 75 mg prašak za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Reblozyl 25 mg prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 25 mg luspatercepta. Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 50 mg luspatercepta.

### Reblozyl 75 mg prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 75 mg luspatercepta. Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 50 mg luspatercepta.

Luspatercept se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cijeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Reblozyl je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s anemijom ovisnom o transfuziji zbog vrlo nisko, nisko i srednje rizičnih mijelodisplastičnih sindroma (MDS) s prstenastim sideroblastima, koji su imali nezadovoljavajući odgovor ili nisu podobni za liječenje eritopoetinom (vidjeti dio 5.1).

Reblozyl je indiciran u odraslih za liječenje anemije povezane s beta-talasemijom ovisnom o transfuziji i anemije povezane s beta-talasemijom neovisnom o transfuziji (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Reblozyl treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju hematoloških bolesti.

#### Doziranje

Prije svake primjene lijeka Reblozyl, potrebno je procijeniti razinu hemoglobina (Hb) u bolesnika. U slučaju transfuzije eritrocita prije doziranja, razinu Hb prije transfuzije treba uzeti u obzir u svrhu doziranja.

Preporučena početna doza lijeka Reblozyl je 1,0 mg/kg primijenjena jednom svaka 3 tjedna.

- *Mijelodisplastični sindromi*

U bolesnika koji su primili transfuziju eritrocita nakon najmanje 2 uzastopne doze u početnoj dozi od 1,0 mg/kg, dozu lijeka treba povećati na 1,33 mg/kg. U bolesnika koji su primili transfuziju eritrocita nakon najmanje 2 uzastopne doze na razini doze od 1,33 mg/kg, dozu lijeka treba povećati na 1,75 mg/kg. Povećanje doze ne smije se provoditi češće od svakih 6 tjedana (2 primjene) i ne smije prijeći maksimalnu dozu od 1,75 mg/kg svaka 3 tjedna. Dozu se ne smije povećavati odmah nakon odgode doze.

U bolesnika s razine Hb > 9 g/dl prije primjene doze, koji nisu postigli neovisnost o transfuziji, može biti potrebno povećanje doze prema odluci liječnika; nije moguće isključiti rizik od povećanja razine Hb iznad ciljne granične vrijednosti uz istodobnu primjenu transfuzije.

Ako bolesnik izgubi odgovor (tj. neovisnost o transfuziji), dozu lijeka treba povećati za jednu razinu doze (vidjeti tablicu 1).

- *β-talasemija ovisna o transfuziji*

U bolesnika koji ne postignu odgovor, koji se definira kao smanjenje opterećenja transfuzijom eritrocita za najmanje trećinu nakon  $\geq 2$  uzastopne doze (6 tjedana) kod početne doze od 1,0 mg/kg, dozu lijeka treba povećati na 1,25 mg/kg. Doza se ne smije povećavati iznad maksimalne doze od 1,25 mg/kg svaka 3 tjedna.

Ako bolesnik izgubi odgovor (ako dođe do ponovnog povećanja opterećenja transfuzijom eritrocita nakon početnog odgovora), dozu lijeka treba povećati za jednu razinu doze (vidjeti tablicu 2).

- *β-talasemija neovisna o transfuziji*

U bolesnika koji ne postignu odgovor ili se odgovor ne održi, a koji se definira kao povećanje Hb vrijednosti prije primjene doze  $\geq 1$  g/dl u odnosu na početnu vrijednost, nakon primjene  $\geq 2$  uzastopne doze (6 tjedana) jednake razine (bez transfuzija, tj. najmanje 3 tjedna nakon zadnje transfuzije), tada dozu lijeka treba povećati za jednu razinu (vidjeti tablicu 2). Doza ne smije premašiti maksimalnu dozu od 1,25 mg/kg svaka 3 tjedna.

#### Povećanje na sljedeću razinu doze

Povećanje na sljedeću razinu doze na temelju trenutne doze prikazano je u nastavku.

**Tablica 1: Povećanje na sljedeću razinu doze za MDS**

Trenutna doza	Povećana doza
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

**Tablica 2: Povećanje na sljedeću razinu doze za β-talasemiju**

Trenutna doza	Povećana doza
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

\* Odnosi se samo na β-talasemiju neovisnu o transfuziji.

#### Smanjenje doze i odgoda doze

U slučaju povećanja Hb > 2 g/dl u roku od 3 tjedna u odsutnosti transfuzije, u usporedbi s Hb vrijednošću pri prethodnoj dozi, dozu lijeka Reblozyl treba smanjiti za jednu razinu doze.

Ako je Hb  $\geq 11,5$  g/dl u odsutnosti transfuzije tijekom najmanje 3 tjedna, dozu lijeka treba odgoditi sve dok Hb ne iznosi  $\leq 11,0$  g/dl. Ako istodobno postoji i brzo povećanje vrijednosti Hb u odnosu na

vrijednost pri prethodnoj dozi ( $> 2$  g/dl u roku od 3 tjedna u odsutnosti transfuzije), nakon odgode doze treba razmotriti smanjenje doze za jednu razinu.

Doza se ne smije smanjiti ispod 0,8 mg/kg (kod MDS-a ili  $\beta$ -talasemije ovisne o transfuziji) i ispod 0,6 mg/kg (kod  $\beta$ -talasemije neovisne o transfuziji).

Smanjena doza tijekom liječenja luspaterceptom prikazana je u nastavku.

**Tablica 3: Smanjena doza za MDS**

Trenutna doza	Smanjena doza
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

**Tablica 4: Smanjena doza za  $\beta$ -talasemiju**

Trenutna doza	Smanjena doza
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

\* Odnosi se samo na  $\beta$ -talasemiju neovisnu o transfuziji.

#### Prilagodba doze zbog nuspojava

Upute o tome kada prekinuti primjenu ili smanjiti dozu zbog nuspojava povezanih s liječenjem luspaterceptom prikazane su u tablici 5.

**Tablica 5: Upute za prilagodbu doze**

Nuspojave povezane s liječenjem*	Upute za primjenu doze
Nuspojave 2. stupnja (vidjeti dio 4.8), uključujući hipertenziju 2. stupnja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prekinuti liječenje</li> <li>• kad se nuspojava smanjila ili vratila na početno stanje, ponovno započeti liječenje u prethodnoj dozi</li> </ul>
Hipertenzija $\geq$ 3. stupnja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prekinuti liječenje</li> <li>• kad je krvni tlak stavljen pod kontrolu, ponovno započeti liječenje u smanjenoj dozi prema smjernicama za smanjenje doze</li> </ul>
Druge perzistentne nuspojave $\geq$ 3. stupnja (vidjeti dio 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prekinuti liječenje</li> <li>• kad se nuspojava smanjila ili vratila na početno stanje, ponovno započeti liječenje u prethodnoj dozi ili smanjenoj dozi prema smjernicama za smanjenje doze</li> </ul>
Ekstramedularne hematopoetske (EMH) mase koje uzrokuju ozbiljne komplikacije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prestati s liječenjem</li> </ul>

\* Nuspojave 1. stupnja: blage; 2. stupnja: umjerene; 3. stupnja: teške; 4. stupnja: životno opasne

#### Propuštene doze

U slučaju propuštene ili odgođene primjene lijeka, bolesniku treba primijeniti Reblozyl što je prije moguće, a doziranje se nastavlja kako je propisano uz najmanje 3 tjedna između doza.

#### Bolesnici s gubitkom odgovora

Ako se u bolesnika izgubi odgovor na Reblozyl, potrebno je procijeniti uzročne čimbenike (npr. događaj krvarenja). Ako su isključeni tipični uzroci gubitka hematološkog odgovora, potrebno je razmotriti povećanje doze kao što je prethodno opisano za odgovarajuću indikaciju (vidjeti tablice 1 i 2).

### Prekid

Liječenje lijekom Reblozyl treba prekinuti ako se nakon 9 tjedana liječenja (3 doze) pri najvišoj razini doze ne smanji opterećenje transfuzijom (u bolesnika s MDS-om ili  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji) ili se vrijednost Hb ne poveća u odnosu na početnu vrijednost u odsutnosti transfuzije (u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji), a nisu pronađena alternativna objašnjenja za neuspjeh odgovora (npr. krvarenje, kirurški zahvat, druge istodobne bolesti) ili ako se u nekom trenutku pojavi neprihvatljiva toksičnost.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu lijeka Reblozyl (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s  $\beta$ -talasemijom u dobi  $\geq 60$  godina dostupni su ograničeni podaci.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s ukupnim bilirubinom  $>$  gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) i/ili alanin aminotransferazom (ALT) ili aspartat aminotransferazom (AST)  $< 3 \times$  GGN (vidjeti dio 5.2).

Ne može se dati specifična preporuka za doziranje u bolesnika s ALT-om ili AST-om  $\geq 3 \times$  GGN ili oštećenjem jetrene funkcije CTCAE  $\geq 3$ . stupnja zbog nedostatka podataka (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR]  $\geq 30$  do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega dostupni su samo ograničeni podaci.

Nije moguće dati specifičnu preporuku za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zbog nedostatka kliničkih podataka (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije na početku liječenja opaženo je da imaju veću izloženost (vidjeti dio 5.2). Posljedično tome te bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih nuspojava i u skladu s tim prilagoditi dozu (vidjeti tablicu 5).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Reblozyl u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju mijelodisplastičnih sindroma ili u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina s  $\beta$ -talasemijom.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Reblozyl u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina do manje od 18 godina nisu još ustanovljene kod  $\beta$ -talasemije. Za nekliničke podatke, vidjeti dio 5.3.

### Način primjene

Supkutano.

Nakon rekonstitucije, otopinu lijeka Reblozyl treba ubrizgati supkutano u nadlakticu, bedro ili abdomen. Točan ukupni volumen rekonstituirane otopine potrebne za bolesnika treba izračunati i polako povući iz boćica(e) s jednokratnom dozom u štrcaljku.

Preporučeni maksimalni volumen lijeka po mjestu ubrizgavanja je 1,2 ml. Ako je potrebno ubrizgati više od 1,2 ml, ukupan volumen treba podijeliti na odvojene injekcije sličnih volumena i primijeniti u različita mesta na istim anatomske područjima, ali na suprotnim stranama tijela.

Ako su potrebne višestruke injekcije, za svaku supkutanu injekciju moraju se upotrijebiti nova štrcaljka i igla. Ne smije se primijeniti više od jedne doze iz boćice.

Ako se otopina lijeka Reblozyl čuva u hladnjaku nakon rekonstitucije, potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka 15-30 minuta prije ubrizgavanja kako bi se omogućilo da dosegne sobnu temperaturu. To će davanje injekcije učiniti ugodnijim.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- Bolesnici kojima je potrebno liječenje radi kontrole rasta EMH masa (vidjeti dio 4.4).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

##### Tromboembolijski događaji

U bolesnika s  $\beta$ -talasemijom, tromboembolijski događaji zabilježeni su u 3,6 % (8/223) bolesnika liječenih luspaterceptom u dvostruko slijepoj fazi pivotalnog ispitivanja u bolesnika ovisnih o transfuziji i u 0,7 % (1/134) bolesnika tijekom otvorene faze pivotalnog ispitivanja u bolesnika neovisnih o transfuziji. Prijavljeni tromboembolijski događaji uključivali su duboku vensku trombozu (DVT), trombozu portalne vene, plućnu emboliju, ishemski moždani udar i površinski tromboflebitis (vidjeti dio 4.8). Svim bolesnicima s tromboembolijskim događajima napravljena je splenektomija i imali su barem jedan drugi čimbenik rizika za razvoj tromboembolijskog događaja (npr. povijest trombocitoze ili istodobnu primjenu hormonske nadomjesne terapije). Pojava tromboembolijskog događaja nije u korelaciji s povиenim razinama Hb. Potrebno je procijeniti potencijalnu korist od liječenja luspaterceptom u odnosu na potencijalni rizik za razvoj tromboembolijskih događaja u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom sa splenektomijom i drugim čimbenicima rizika za razvoj tromboembolijskih događaja. Potrebno je razmotriti tromboprofilaksu u skladu s trenutno važećim kliničkim smjernicama u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom s većim rizikom.

##### Ekstramedularne hematopoetske mase

U bolesnika s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji, ekstramedularne hematopoetske (EMH) mase zabilježene su u 3,2 % (10/315) bolesnika liječenih luspaterceptom u pivotalnom kliničkom ispitivanju i u dugoročnom ispitivanju praćenja. Simptome kompresije kralježnične moždine uzrokovane EMH masama imalo je 1,9 % (6/315) bolesnika liječenih luspaterceptom (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji, EMH mase zabilježene su u 6,3 % (6/96) bolesnika liječenih luspaterceptom u pivotalnom kliničkom ispitivanju. Do kompresije kralježnične moždine uzrokovane EMH masama došlo je u 1,0 % (1/96) bolesnika liječenih luspaterceptom. Tijekom otvorenog dijela ispitivanja, EMH mase zabilježene su u još 2 bolesnika, što je činilo ukupno 8/134 (6,0 %) bolesnika (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s EMH masom može doći do njenog pogoršanja i komplikacija tijekom liječenja. Znakovi i simptomi mogu se razlikovati ovisno o anatomskom području. Bolesnike treba pratiti na početku i tijekom liječenja zbog pojave simptoma i znakova komplikacija prouzročenih EMH masama i liječiti ih prema kliničkim smjernicama. U slučaju ozbiljnih komplikacija zbog EMH masa, liječenje luspaterceptom treba prekinuti.

##### Povišen krvni tlak

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima MDS-a i  $\beta$ -talasemije, bolesnici liječeni luspaterceptom imali su prosječno povećanje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka od 5 mmHg u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti dio 4.8). Povećana incidencija hipertenzije zabilježena je u prvih 12 mjeseci liječenja u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (vidjeti dio 4.8).

Liječenje smije započeti samo ako je krvni tlak dobro kontroliran. Krvni tlak treba mjeriti prije svake primjene luspatercepta. Dozu luspatercepta može biti potrebno prilagoditi ili odgoditi, a bolesnike treba liječiti prema važećim kliničkim smjernicama za liječenje hipertenzije (vidjeti tablicu 5 u dijelu 4.2). Potencijalnu korist liječenja Reblozylom treba ponovno procijeniti u slučaju perzistentne hipertenzije ili pogoršanja postojeće hipertenzije.

### Traumatski prijelom

U bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji, traumatski prijelomi zabilježeni su u 8,3 % (8/96) bolesnika liječenih luspaterceptom. Bolesnike je potrebno upozoriti na rizik od traumatskog prijeloma.

### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija. Istodobna primjena lijekova za keliranje željeza nije utjecala na farmakokinetiku luspatercepta.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Reblozyl i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze. Prije početka liječenja lijekom Reblozyl, potrebno je provesti test na trudnoću kod žena reproduktivne dobi i dati im karticu za bolesnicu.

### Trudnoća

Liječenje lijekom Reblozyl ne smije se započeti ako je žena trudna (vidjeti dio 4.3). Nema podataka o primjeni Reblozyla u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Reblozyl je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnica zatrudni, treba prekinuti primjenu lijeka Reblozyl.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se luspatercept ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Luspatercept je otkriven u mlijeku štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Zbog nepoznatih štetnih učinaka luspatercepta u novorođenčadi/dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje tijekom liječenja lijekom Reblozyl i još 3 mjeseca nakon posljednje doze ili prekinuti liječenje Reblozylom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Učinak luspatercepta na plodnost u ljudi nije poznat. Na temelju nalaza na životinjama, luspatercept može ugroziti plodnost kod ženki (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Reblozyl može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Sposobnost reagiranja pri obavljanju tih zadataka može biti smanjena zbog rizika od umora, vrtoglavice, omaglice ili sinkope (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok ne saznaju utječe li lijek na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

#### *Mijelodisplastični sindromi*

Najčešće prijavljene nuspojave kod bolesnika koji su primali Reblozyl (najmanje 15 % bolesnika) bile su umor, proljev, astenija, mučnina, omaglica, bol u leđima i glavobolja. Najčešće prijavljene nuspojave  $\geq 3$ . stupnja (najmanje 2 % bolesnika) bile su sinkopa/presinkopa, umor, hipertenzija i astenija. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave (najmanje 2 % bolesnika) bile su infekcije mokraćnog sustava, bol u leđima i sinkopa.

Astenija, umor, omaglica i glavobolja češće su se pojavljivali tijekom prva 3 mjeseca liječenja.

Prekid liječenja zbog nuspojave pojavio se u 2,0 % bolesnika liječenih luspaterceptom. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u skupini liječenoj luspaterceptom bile su umor i glavobolja.

#### *β-talasemija ovisna o transfuziji*

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji su primali Reblozyl (najmanje 15 % bolesnika) bile su glavobolja, bol u kostima i artralgija. Najčešće prijavljena nuspojava  $\geq 3$ . stupnja bila je hiperuricemija. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uključivale su tromboembolijske događaje duboke venske tromboze, ishemski moždani udar, trombozu portalne vene i plućnu emboliju (vidjeti dio 4.4).

Bol u kostima, astenija, umor, omaglica i glavobolja pojavile su se češće tijekom prva 3 mjeseca liječenja.

Prekid liječenja zbog nuspojave dogodio se u 2,6 % bolesnika liječenih luspaterceptom. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u skupini liječenoj luspaterceptom bile su artralgija, bol u leđima, bol u kostima i glavobolja.

#### *β-talasemija neovisna o transfuziji*

U bolesnika koji su primali Reblozyl najčešće prijavljene nuspojave (u najmanje 15 % bolesnika) bile su bol u kostima, glavobolja, artralgija, bol u leđima, prehipertenzija i hipertenzija. Najčešće prijavljena nuspojava  $\geq 3$ . stupnja, i ujedno najozbiljnija nuspojava (u najmanje 2 % bolesnika), bio je traumatski prijelom. Do kompresije kralježnične moždine zbog EMH masa došlo je u 1 % bolesnika.

Bol u kostima, bol u leđima, infekcija gornjih dišnih puteva, artralgija, glavobolja i prehipertenzija pojavili su se češće tijekom prva 3 mjeseca liječenja.

Nuspojave većinom nisu bile ozbiljne i nisu zahtijevale prestanak liječenja. Do prestanka liječenja zbog nuspojave došlo je u 3,1 % bolesnika liječena luspaterceptom. Nuspojave koje su dovele do prestanka liječenja bile su kompresija kralježnične moždine, ekstramedularna hematopoeza i artralgija.

#### Tablični popis nuspojava

Najviša učestalost za svaku nuspojavu koja je primijećena i prijavljena u bolesnika u pivotalnim ispitivanjima MDS-a, β-talasemije i dugoročnog praćenja prikazana je u tablici 6 u nastavku.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenom pojmu. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tablica 6: Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Reblozyl za MDS i/ili β-talasemiju u tri pivotalna ispitivanja**

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost (svi stupnjevi) za MDS	Učestalost (svi stupnjevi) za β-talasemiju
Infekcije i infestacije	bronhitis	vrlo često	često <sup>a</sup>
	infekcija mokraćnih puteva	vrlo često	često <sup>a</sup>
	infekcija gornjih dišnih puteva	često	vrlo često <sup>a</sup>
	gripa	često	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	ekstramedularna hematopoeza <sup>VI</sup>	nepoznato <sup>VII</sup>	često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost <sup>I, IV</sup>	često	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperuricemija	često	često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	često	vrlo često <sup>b</sup>
	anksioznost		često
	iritabilnost		često

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost (svi stupnjevi) za MDS	Učestalost (svi stupnjevi) za $\beta$ -talasemiju
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	omaglica	vrlo često	vrlo često
	glavobolja	vrlo često	vrlo često
	migrena		često <sup>b</sup>
	kompresija kralježnične moždine <sup>VI</sup>		često
	sinkopa/presinkopa	često	često <sup>a</sup>
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	vrтoglavica/ položajna vrтoglavica	često	često <sup>a</sup>
<b>Krvožilni poremećaji</b>	prehipertenzija		vrlo često <sup>b</sup>
	hipertenzija <sup>II, VI</sup>	često	vrlo često
	tromboembolijski događaji <sup>IV, VI</sup>	često	često
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	kašalj	vrlo često	
	epistaksa	često	često <sup>b</sup>
	dispneja	vrlo često	često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	bol u abdomenu	često	vrlo često <sup>b</sup>
	proljev	vrlo često	vrlo često <sup>a</sup>
	mučnina	vrlo često	vrlo često
<b>Poremećaji jetre i žući</b>	povišena alanin aminotransferaza		često <sup>V</sup>
	povišena aspartat aminotransferaza		vrlo često <sup>V</sup>
	povišen bilirubin u krvi		vrlo često <sup>V</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	bol u leđima	vrlo često	vrlo često
	artralgija <sup>VI</sup>	često	vrlo često
	bol u kostima <sup>VI</sup>	često	vrlo često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	proteinurija		često <sup>b</sup>
	albuminurija		često <sup>b</sup>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	bolest slična gripi	često	
	umor	vrlo često	vrlo često <sup>a</sup>
	astenija	vrlo često	vrlo često
	reakcije na mjestu injekcije <sup>III, VI</sup>	često	često
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	traumatski prijelom <sup>VI</sup>		često <sup>b</sup>

Tri pivotalna ispitivanja uključuju: ACE-536-MDS-001(MDS), ACE-536-B-THAL-001 ( $\beta$ -talasemija ovisna o transfuziji) i ACE-536-B-THAL-002 ( $\beta$ -talasemija neovisna o transfuziji).

<sup>I</sup> Preosjetljivost uključuje edem vjeda, preosjetljivost na lijek, oticanje lica, periorbitalni edem, edem lica, angioedem, oticanje usana, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom.

<sup>II</sup> Hipertenzija uključuje esencijalnu hipertenziju, hipertenziju i hipertenzivnu krizu.

<sup>III</sup> Reakcije na mjestu injiciranja uključuju eritem na mjestu ubrizgavanja, svrbež na mjestu ubrizgavanja, oticanje na mjestu ubrizgavanja i osip na mjestu ubrizgavanja.

<sup>IV</sup> Tromboembolijski događaji uključuju duboku vensku trombozu, trombozu portalne vene, ishemski moždani udar i plućnu emboliju.

<sup>V</sup> Učestalost se temelji na laboratorijskim vrijednostima bilo kojeg stupnja.

<sup>VI</sup> Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava.

<sup>VII</sup> Zabilježeno samo u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>a</sup> Nuspojave zabilježene u ispitivanju  $\beta$ -talasemije ovisne o transfuziji ACE-536-B-THAL-001.

<sup>b</sup> Nuspojave zabilježene u ispitivanju  $\beta$ -talasemije neovisne o transfuziji ACE-536-B-THAL-002.

## Opis odabranih nuspojava

### *Bol u kostima*

Bol u kostima prijavljena je u 36,5 % bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 6,1 %), u 19,7 % bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 8,3 %) i u 2,6% bolesnika s MDS-om liječenih luspaterceptom (placebo 3,9 %). U bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom većina događaja (32/35) bila je 1. do 2. stupnja, a 3 događaja bila su 3. stupnja. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog bolova u kostima. U bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom, bol u kostima bila je najčešća u prva 3 mjeseca (16,6 %) u usporedbi s razdobljem od 4. do 6. mjeseca (3,7 %). Većina događaja (41/44 događaja) bila je 1. do 2. stupnja, a 3 slučaja 3. stupnja. Jedan od 44 događaja bio je ozbiljan, a 1 događaj doveo je do prekida liječenja.

### *Artralgija*

Artralgija je prijavljena u 29,2 % bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 14,3 %), u 19,3 % bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 11,9 %) i u 5,2 % bolesnika s MDS-om liječenih luspaterceptom (placebo 11,8 %). U bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom, većina događaja (26/28) bila je 1. do 2. stupnja, a 2 događaja bila su 3. stupnja. U bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji i β-talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom, artralgija je dovela do prekida liječenja u 2 bolesnika (0,9 %) odnosno u 1 bolesnika (1,0 %).

### *Hipertenzija*

Bolesnici liječeni luspaterceptom imali su prosječno povećanje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka od 5 mmHg od početne vrijednosti koje nije primijećeno u bolesnika koji su primali placebo.

Hipertenzija je prijavljena u 8,5 % bolesnika s MDS-om liječenih luspaterceptom (placebo 9,2 %), u 19,8 % bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 2,0 %) i u 8,1 % bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 2,8 %).

Vidjeti dio 4.4.

Povećana incidencija hipertenzije opažena je tijekom vremena u prvih 8 do 12 mjeseci u bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom. Vidjeti dio 4.4.

U bolesnika s MDS-om zabilježeni su slučajevi hipertenzije 3. stupnja, i to u 5 bolesnika (3,3 %) liječenih luspaterceptom i u 3 bolesnika (3,9 %) koja su primala placebo. U bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji, većina događaja (16/19) u bolesnika liječenih luspaterceptom (placebo 0,0 %) bila je 1. do 2. stupnja, a 3 događaja bila su 3. stupnja (3,1 %). U bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji, događaji 3. stupnja zabilježeni su u 4 bolesnika (1,8 %) liječenih luspaterceptom (placebo 0,0 %). Vidjeti dio 4.4.

### *Preosjetljivost*

Reakcije preosjetljivosti (uključujući edem vjeđa, preosjetljivost na lijek, oticanje lica, periorbitalni edem, edem lica, angioedem, oticanje usana, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom) prijavljene su u 4,6 % bolesnika s MDS-om (placebo 2,6 %) i u 4,5 % bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 1,8 %). U kliničkim su ispitivanjima svi događaji bili 1. do 2. stupnja. U bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom, preosjetljivost je dovela do prekida liječenja kod 1 bolesnika (0,4 %). Edem lica zabilježen je u 3,1 % bolesnika (placebo 0,0 %) s β-talasemijom neovisnom o transfuziji.

### *Reakcije na mjestu injekcije*

Reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući eritem na mjestu ubrizgavanja, svrbež na mjestu ubrizgavanja, oticanje na mjestu ubrizgavanja i osip na mjestu ubrizgavanja) zabilježeni su u 5,2 % bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji (placebo 0,0 %), u 3,9 % bolesnika s MDS-om (placebo 0,0 %) i u 2,2 % bolesnika s β-talasemijom ovisnom o transfuziji (placebo 1,8 %). U kliničkim ispitivanjima, svi su događaji bili 1. stupnja i nijedan nije uzrokovao prekid liječenja.

### *Tromboembolijski događaji*

Tromboembolijski događaji (uključujući duboku vensku trombozu, trombozu portalne vene, ishemski moždani udar i plućnu emboliju) pojavili su se u 3,6 % bolesnika s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji koji su primali luspatercept (placebo 0,9 %). U otvorenoj fazi pivotalnog ispitivanja  $\beta$ -talasemije neovisne o transfuziji, tromboembolijski događaj (površinski tromboflebitis) zabilježen je u 0,7 % bolesnika. Svi događaji zabilježeni su u bolesnika kojima je provedena splenektomija i koji su imali barem jedan drugi čimbenik rizika. U bolesnika s MDS-om nije primjećena razlika u tromboembolijskim događajima između skupine liječene luspaterceptom i skupine koja je primala placebo. Vidjeti dio 4.4.

### *Ekstramedularne hematopoetske mase*

EMH mase zabilježene su u 10/315 (3,2 %) bolesnika s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 0,0 %). Pet događaja bilo je 1. do 2. stupnja, 4 događaja 3. stupnja, a 1 događaj bio je 4. stupnja. Tri bolesnika prekinula su liječenje zbog EMH masa. Vidjeti dio 4.4.

EMH mase zabilježene su u 6/96 (6,3 %) bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji liječenih luspaterceptom (placebo 2 %). Većina EMH masa (5/6) bila je 2. stupnja, dok je 1 bio 1. stupnja. Jedan bolesnik prekinuo je liječenje zbog EMH masa. Tijekom otvorenog dijela ispitivanja, EMH mase zabilježene su u još 2 bolesnika, što je ukupno činilo 8/134 (6,0 %) bolesnika. Većina masa (7/8) bila je 1. do 2. stupnja i mogla se liječiti prema standardnoj kliničkoj praksi. U 6/8 bolesnika nastavilo se s primjenom luspatercepta nakon početka događaja. Vidjeti dio 4.4.

EMH mase također se mogu razviti i nakon produljenog liječenja luspaterceptom (tj. nakon 96 tjedana).

### *Kompresija kralježnične moždine*

Kompresija kralježnične moždine ili simptomi zbog EMH masa zabilježeni su u 6/315 (1,9 %) bolesnika s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji koji su primali luspatercept (placebo 0,0 %). Četiri bolesnika prekinula su liječenje zbog simptoma kompresije kralježnične moždine  $\geq$  3. stupnja.

Kompresija kralježnične moždine zbog EMH mase zabilježena je u 1/96 (1,0 %) bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji s EMH masom u anamnezi koji je primao luspatercept (placebo 0,0 %). Taj je bolesnik prekinuo liječenje zbog kompresije kralježnične moždine 4. stupnja. Vidjeti dio 4.4.

### *Traumatski prijelom*

Traumatski prijelom zabilježen je u 8 (8,3 %) bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji koji su primali luspatercept (placebo 2,0 %) i u 1 (0,4 %) bolesnika s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji koji je primao luspatercept (placebo 0,0 %). U bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji, događaji  $\geq$  3. stupnja zabilježeni su u 4 bolesnika (4,2 %) liječena luspaterceptom i u 1 bolesnika (2,0 %) koji je primao placebo.

### *Imunogenost*

U kliničkim ispitivanjima MDS-a, analiza 260 bolesnika s MDS-om koji su liječeni luspaterceptom i kod kojih se mogla ocijeniti prisutnost protutijela na luspatercept pokazala je da su 23 (8,8 %) bolesnika s MDS-om bila pozitivna na protutijela na luspatercept nastala tijekom liječenja, uključujući 9 (3,5 %) bolesnika s MDS-om koji su imali neutralizirajuća protutijela na luspatercept.

U kliničkim ispitivanjima  $\beta$ -talasemije ovisne o transfuziji i  $\beta$ -talasemije neovisne o transfuziji, analiza 380 bolesnika s  $\beta$ -talasemijom koji su liječeni luspaterceptom i kod kojih se mogla ocijeniti prisutnost protutijela na luspatercept pokazala je da je 7 (1,84 %) bolesnika s  $\beta$ -talasemijom bilo pozitivno na protutijela na luspatercept nastala tijekom liječenja, uključujući 5 (1,3 %) bolesnika s  $\beta$ -talasemijom koji su imali neutralizirajuća protutijela na luspatercept.

Koncentracija luspatercepta u serumu smanjila se u prisutnosti neutralizirajućih protutijela. Nisu zabilježene teške sistemske reakcije preosjetljivosti u bolesnika s protutijelima na luspatercept. Nije

bilo povezanosti između reakcija preosjetljivosti ili reakcija na mjestu ubrizgavanja i prisutnosti protutijela na luspatercept.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

### **4.9 Predoziranje**

Predoziranje luspaterceptom može uzrokovati povećanje vrijednosti Hb iznad željene razine. U slučaju predoziranja potrebno je odgoditi liječenje luspaterceptom dok Hb ne bude  $\leq 11$  g/dl.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje anemije, ostali pripravci za liječenje anemije, ATK oznaka: B03XA06.

#### Mehanizam djelovanja

Luspatercept, sredstvo za sazrijevanje eritroïda, rekombinantni je fuzijski protein koji veže odabране ligande superobitelji preobražavajućeg faktora rasta- $\beta$  (engl. *transforming growth factor- $\beta$* , TGF- $\beta$ ). Vezivanjem na specifične endogene ligande (npr. GDF-11, aktivin B) luspatercept inhibira Smad2/3 signalizaciju, što rezultira sazrijevanjem eritroïda putem diferencijacije eritroidnih prekursora u kasnom stadiju (normoblasti) u koštanoj srži. Smad2/3 signalizacija neuobičajeno je visoka u modelima bolesti koje karakterizira neučinkovita eritropoeza, tj. MDS i  $\beta$ -talasemija, te u koštanoj srži bolesnika s MDS-om.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Mijelodisplastični sindromi*

Djelotvornost i sigurnost luspatercepta procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostrukom slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3, MEDALIST (ACE-536-MDS-001), u odraslih bolesnika s anemijom koja zahtijeva transfuziju eritrocita ( $\geq 2$  jedinice/8 tjedana) zbog MDS-a vrlo niskog, niskog ili srednjeg rizika prema revidiranom međunarodnom prognostičkom sustavu bodovanja (engl. *International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R) koji imaju prstenaste sideroblaste ( $\geq 15\%$ ). Za bolesnike se tražilo da su prethodno liječeni lijekom koji stimulira eritropoezu s neadekvatnim odgovorom, da ne ispunjavaju uvjete za liječenje lijekom koji stimulira eritropoezu (utvrđeno je da nije vjerojatno da će reagirati na liječenje serumskim eritropoetinom u dozi od  $> 200$  U/l) ili su netolerantni na liječenje lijekom koji stimulira eritropoezu. Bolesnici s MDS-om s delecijom 5q (del5q) bili su isključeni iz ispitivanja.

Bolesnici su liječeni u obje skupine tijekom 24 tjedna, a zatim su nastavili liječenje ako su pokazali kliničku korist i odsutnost progresije bolesti. Liječenje je otkriveno za analizu kad su svi bolesnici prošli najmanje 48 tjedana liječenja ili su prekinuli liječenje.

Ukupno je 229 bolesnika bilo randomizirano za primanje luspatercepta 1,0 mg/kg (n = 153) ili placebo (n = 76) suputano svaka 3 tjedna. Ukupno je 128 (83,7 %) i 68 (89,5 %) bolesnika koji su primali luspatercept odnosno placebo dovršilo liječenje u trajanju od 24 tjedna. Ukupno je 78 (51 %) i 12 (15,8 %) bolesnika koji su primali luspatercept odnosno placebo dovršilo 48 tjedana liječenja. Bila je dopuštena titracija doze do 1,75 mg/kg. Doza je mogla biti odgođena ili smanjena ovisno o razinama Hb. Svim je bolesnicima bila dopuštena najbolja potporna skrb, što je uključivalo transfuziju eritrocita, sredstva za keliranje željeza, primjenu antibiotika, antivirusnu i antifungalnu terapiju te nutritivnu

podršku, prema potrebi. Ključne početne karakteristike bolesti u bolesnika s MDS-om u ispitivanju ACE-536-MDS-001 prikazane su u tablici 7.

**Tablica 7: Početne karakteristike u bolesnika s MDS-om s < 5 % blasta u koštanoj srži u ispitivanju ACE-536-MDS-001**

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
<b>Demografija</b>		
<b>Dob<sup>a</sup> (godine)</b>		
Medijan (min, maks)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
<b>Dobne kategorije, n (%)</b>		
< 64 godine	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 godina	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
<b>Spol, n (%)</b>		
Muški	94 (61,4)	50 (65,8)
Ženski	59 (38,6)	26 (34,2)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Crna	1 (0,7)	0 (0,0)
Bijela	107 (69,9)	51 (67,1)
Nisu prikupljeni ni prijavljeni	44 (28,8)	24 (31,6)
Ostalo	1 (0,7)	1 (1,3)
<b>Karakteristike bolesti</b>		
<b>Kategorije prema eritropoetinu (U/l) u serumu<sup>b</sup>, n (%)</b>		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 do 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Nedostaje	1 (0,7)	0
<b>Serumski feritin (µg/l)</b>		
Medijan (min, maks)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
<b>Kategorija rizika prema IPSS-R klasifikaciji, n (%)</b>		
Vrlo nizak	18 (11,8)	6 (7,9)
Nizak	109 (71,2)	57 (75,0)
Srednji	25 (16,3)	13 (17,1)
Ostalo	1 (0,7)	0
<b>Početno opterećenje transfuzijom eritrocita/8 tjedana<sup>c</sup>, n (%)</b>		
≥ 6 jedinica	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 i < 8 jedinica	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 i < 12 jedinica	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 jedinica	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 jedinica	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 i < 6 jedinica	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 jedinice	46 (30,1)	20 (26,3)
<b>Hb<sup>d</sup> (g/dl)</b>		
Medijan (min, maks)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
<b>SF3B1, n (%)</b>		
Mutirani	149 (92,2)	65 (85,5)
Nemutirani	12 (7,8)	10 (13,2)
Nedostaje	0	1 (1,3)

Hb = hemoglobin, IPSS-R = međunarodni prognostički sustav bodovanja - revidiran

<sup>a</sup> Dob je određena na temelju datuma potpisivanja informiranog pristanka.

<sup>b</sup> Početni eritropoetin definiran je kao najviša vrijednost eritropoetina unutar 35 dana od prve doze ispitivanog lijeka.

<sup>c</sup> Prikupljeno tijekom 16 tjedana prije randomizacije.

<sup>d</sup> Početni Hb definiran je kao posljednja vrijednost mjerena prije ili na datum prve doze ispitivanog lijeka. Nakon primjene pravila 14/3 dana, početni Hb definiran je kao najmanja vrijednost Hb izmjerena unutar 35 dana prije ili na dan prve doze ispitivanog lijeka.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u nastavku.

**Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s MDS-om u ispitivanju ACE-536-MDS-001**

Mjera ishoda	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
<b>Primarna mjera ishoda</b>		
• <b>Bez transfuzije eritrocita ≥ 8 tjedana (tjedni 1-24)</b>		
Broj bolesnika s odgovorom (stopa odgovora %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Razlika običnog rizika na stopu odgovora (95% CI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Omjer izgleda (95% CI) <sup>a</sup>	5,065 (2,278; 11,259)	
p-vrijednost <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Sekundarne mjere ishoda</b>		
• <b>Bez transfuzije eritrocita ≥ 12 tjedana (tjedni 1-24)</b>		
Broj bolesnika s odgovorom (stopa odgovora %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Razlika običnog rizika na stopu odgovora (95% CI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Omjer izgleda (95% CI) <sup>a</sup>	5,071 (2,002; 12,844)	
p-vrijednost <sup>a</sup>	0,0002	
• <b>Bez transfuzije eritrocita ≥ 12 tjedana (tjedni 1-48)</b>		
Broj bolesnika s odgovorom (stopa odgovora %) <sup>b</sup>	51 (33,3)	9 (11,8)
• Razlika običnog rizika na stopu odgovora (95% CI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Omjer izgleda (95% CI) <sup>a</sup>	4,045 (1,827; 8,956)	
p-vrijednost <sup>a</sup>	0,0003	
<b>Učestalost transfuzije<sup>c</sup></b>		
• <b>Tjedni 1-24</b>		
Stopa transfuzije u intervalu (95% CI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relativni rizik naspram placeba	0,68 (0,58; 0,80)	
• <b>Tjedni 25-48</b>		
Stopa transfuzije u intervalu (95% CI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relativni rizik naspram placeba	0,72 (0,60; 0,86)	
<b>Jedinice transfuzije eritrocita<sup>c</sup></b>		
• <b>Tjedni 1-24</b>		
Početno opterećenje transfuzijom < 6 jedinica/8 tjedana		
Srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
95% CI za srednju vrijednost najmanjih kvadrata	6,0; 8,3	11,1; 14,4
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE) (luspatercept naspram placeba)	-5,6 (1,01)	
95% CI za razliku srednje vrijednosti najmanjih kvadrata	-7,6; -3,6	
Početno opterećenje transfuzijom ≥ 6 jedinica/8 tjedana		
Srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
95% CI za srednju vrijednost najmanjih kvadrata	17,1; 20,8	21,1; 26,4
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE) (luspatercept naspram placeba)	-4,8 (1,62)	
95% CI za razliku srednje vrijednosti najmanjih kvadrata	-8,0; -1,6	

Mjera ishoda	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
• <b>Tjedni 25-48</b> Početno opterećenje transfuzijom < 6 jedinica/8 tjedana Srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE) 95% CI za srednju vrijednost najmanjih kvadrata	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8 (0,82) 10,1; 13,4
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE) (luspatercept naspram placebo) 95% CI za razliku srednje vrijednosti najmanjih kvadrata	-4,3 (1,00) -6,3; -2,3	
Početno opterećenje transfuzijom ≥ 6 jedinica/8 tjedana Srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE) 95% CI za srednju vrijednost najmanjih kvadrata	19,6 (1,13) 17,4; 21,9	22,9 (1,60) 19,7; 26,0
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE) (luspatercept naspram placebo) 95% CI za razliku srednje vrijednosti najmanjih kvadrata	-3,3 (1,96) -7,1; 0,6	

CI: interval pouzdanosti; SE = standardna pogreška

<sup>a</sup>Cochran-Mantel-Haenszelov test stratificiran prema prosječnom početnom opterećenju transfuzijom ( $\geq$  6 jedinica naspram < 6 jedinica na 8 tjedana), i početni IPSS-R rezultat (vrlo nizak ili nizak naspram srednjeg).

<sup>b</sup>Nakon posjete za procjenu bolesti u 25. tjednu, bolesnici koji više nisu imali korist su prekinuli liječenje; nekoliko bolesnika koji su primali placebo doprinijeli su podacima za procjenu u kasnijoj točki u usporedbi s luspaterceptom (n = 12 naspram n = 78).

<sup>c</sup>Post-hoc analiza primjenom imputacije početnih vrijednosti.

Učinak liječenja u korist luspatercepta u odnosu na placebo zabilježen je u većini podskupina koje su analizirane primjenom neovisnosti o transfuziji  $\geq$  12 tjedana (od 1. tjedna do 24. tjedna), uključujući bolesnike s visokom početnom razine endogenog eritropoetina (200 - 500 U/l) (23,3 % naspram 0 %, eksploratorna analiza).

Dostupni su samo ograničeni podaci za skupinu s opterećenjem transfuzijom od  $\geq$  8 jedinica/8 tjedana. Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene u bolesnika s opterećenjem transfuzijom  $\geq$  12 jedinica/8 tjedana.

#### Eksploratori rezultati

**Tablica 9: Eksploratori rezultati djelotvornosti u bolesnika s MDS-om u ispitivanju ACE-536-MDS-001**

Mjera ishoda	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
<b>mHI-E<sup>a</sup></b>		
• <b>Tjedni 1-24</b>		
Broj bolesnika s odgovorom (stopa odgovora %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95% CI)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Smanjenje transfuzije eritrocita od 4 jedinice/8 tjedana, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Srednja vrijednost povećanja Hb $\geq$ 1,5 g/dl tijekom 8 tjedana, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• <b>Tjedni 1-48</b>		
Broj bolesnika s odgovorom (stopa odgovora %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95% CI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Smanjenje transfuzije eritrocita od 4 jedinice/8 tjedana, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Srednja vrijednost povećanja Hb $\geq$ 1,5 g/dl tijekom 8 tjedana, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
<b>Srednja vrijednost promjene u srednjoj vrijednosti serumskog feritina u odnosu na početne vrijednosti uz imputaciju prema početnim vrijednostima (ITT populacija)</b>		

Mjera ishoda	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Srednja vrijednost promjene u srednjoj vrijednosti serumskog feritina od 9. do 24. tijedna u odnosu na početne vrijednosti ( $\mu\text{g/l}$ ) <sup>b</sup>		
Srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95% CI za srednju vrijednost najmanjih kvadrata	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Usporedba liječenja (luspatercept naspram placebo) <sup>c</sup>		
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	-180,1 (65,81)	
95% CI razlike u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata	-309,8; -50,4	

Hb = hemoglobin

<sup>a</sup> mHI-E = modificirano hematološko poboljšanje – eritroid. Udio bolesnika koji ispunjavaju kriterije HI-E prema kriterijima međunarodne radne skupine (IWG) 2006, održano tijekom uzastopnog razdoblja od 56 dana tijekom navedenog razdoblja liječenja. U bolesnika s početnim opterećenjem transfuzijom eritrocita od  $\geq 4$  jedinica/8 tijedana, mHI-E je definiran kao sniženje transfuzije eritrocita od najmanje 4 jedinice/8 tijedana. Za bolesnike s početnim opterećenjem transfuzijom eritrocita od  $< 4$  jedinica/8 tijedana, mHI-E je definiran kao srednja vrijednost povećanja Hb od  $\geq 1,5$  g/dl tijekom 8 tijedana uz odsutnost transfuzije eritrocita.

<sup>b</sup> Ako bolesnik nije imao vrijednost serumskog feritina unutar određenog intervala nakon početne vrijednosti, pripisuje se serimski feritin iz početne vrijednosti.

<sup>c</sup> Analiza kovarijance korištena je za usporedbu razlika u liječenju između skupina (uključujući nominalnu p-vrijednost), pri čemu je promjena u vrijednosti serumskog feritina bila zavisna varijabla, terapijska skupina (2 razine) faktor, a početna vrijednost serumskog feritina kovarijanca, stratificirana prema prosječnoj početnoj potrebi za transfuziju eritrocita ( $\geq 6$  jedinica naspram  $< 6$  jedinica eritrocita na 8 tijedana) i početnom IPSS-R (vrlo nizak ili nizak naspram srednjem).

Medijan trajanja najduljeg razdoblja bez transfuzije eritrocita u bolesnika s odgovorom liječenih luspaterceptom iznosio je 30,6 tijedana.

Ukupno 62,1 % (36/58) bolesnika s odgovorom na luspatercept koji su postigli razdoblje bez transfuzije eritrocita  $\geq 8$  tijedana između 1. i 24. tijedna, imali su 2 ili više epizoda bez transfuzije eritrocita u vrijeme analize.

#### *$\beta$ -talasemija ovisna o transfuziji*

Djelotvornost i sigurnost luspatercepta procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju BELIEVE faze 3 (ACE-536-B-THAL-001) u odraslih bolesnika s anemijom povezanom s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji (6 - 20 jedinica eritrocita/24 tijedna) bez razdoblja bez transfuzije od  $> 35$  dana tijekom tog razdoblja.

Bolesnici u skupini liječenoj luspaterceptom i u skupini liječenoj placebom bili su liječeni najmanje 48 tijedana i do 96 tijedana. Nakon otkrivanja, bolesnici koji su primali placebo mogli su prijeći na luspatercept.

Ukupno 336 odraslih bolesnika bilo je randomizirano za primanje luspatercepta 1,0 mg/kg (n = 224) ili placebo (n = 112) supkutano svaka 3 tijedna. Bila je dopuštena titracija doze na 1,25 mg/kg. Doze su se mogle smanjivati ili odgađati ovisno o razinama Hb. Svi bolesnici mogli su primati najbolju potpornu skrb, što je uključivalo transfuziju eritrocita, sredstva za keliranje željeza, primjenu antibiotika, antivirusne i antifungalne terapije te nutritivnu podršku, prema potrebi. Ispitivanje je isključivalo bolesnike s Hb S/ $\beta$ -talasemijom ili alfa ( $\alpha$ )-talasemijom ili bolesnike koji su imali oštećenja glavnih organa (bolesti jetre, bolesti srca, bolesti pluća, renalnu insuficijenciju). Također su isključeni bolesnici s nedavnim DVT-om ili moždanim udarom ili nedavnom primjenom lijeka koji stimulira eritropoezu, imunosupresiva ili hidroksireje. Ključna početna obilježja bolesti u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom u ispitivanju ACE-536-B-THAL-001 prikazana su u tablici 10.

**Tablica 10: Početne karakteristike u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji u ispitivanju ACE-536-B-THAL-001**

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
<b>Demografija</b>		
<b>Dob (godine)</b>		
Medijan (min, maks)	30,0 (18, 66)	30,0 (18,59)
<b>Dobne kategorije, n (%)</b>		
$\leq 32$	129 (57,6)	63 (56,3)
$> 32$ do $\leq 50$	78 (34,8)	44 (39,3)
$> 50$	17 (7,6)	5 (4,5)
<b>Spol, n (%)</b>		
Muški	92 (41,1)	49 (43,8)
Ženski	132 (58,9)	63 (56,3)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Azijtska	81 (36,2)	36 (32,1)
Crna	1 (0,4)	0
Bijela	122 (54,5)	60 (53,6)
Nije prikupljeno ili prijavljeno	5 (2,2)	5 (4,5)
Ostalo	15 (6,7)	11 (9,8)
<b>Karakteristike bolesti</b>		
<b>Predtransfuzijski prag Hb<sup>a</sup>, trajanje 12 tjedana (g/dl)</b>		
Medijan (min, maks)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
<b>Početno opterećenje transfuzijom 12 tjedana</b>		
Medijan (min, maks) (jedinice/12 tjedana) (-12. tjedan do 1. dan)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
<b>Grupiranje prema mutacijama gena u <math>\beta</math>-talasemiji, n (%)</b>		
$\beta0/\beta0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Ne- $\beta0/\beta0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Nedostaje <sup>b</sup>	1 (0,4)	0

<sup>a</sup> Predtransfuzijski prag u trajanju od 12 tjedana definiran je kao srednja vrijednost svih dokumentiranih predtransfuzijskih vrijednosti Hb za bolesnika tijekom 12 tjedana prije 1. dana 1. ciklusa.

<sup>b</sup> Kategorija „nedostaje“ uključuje bolesnike u populaciji koji nisu imali rezultat za navedeni parametar.

Ispitivanje je bilo otkriveno za analize kada su svi bolesnici primali liječenje tijekom najmanje 48 tjedana ili su prekinuli liječenje.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u nastavku.

**Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji u ispitivanju ACE-536-B-THAL-001**

Mjera ishoda	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
<b>Primarna mjera ishoda</b>		
$\geq 33\%$ smanjenje od početne vrijednosti opterećenja transfuzijom eritrocita sa smanjenjem od najmanje 2 jedinice tijekom 12 uzastopnih tjedana u usporedbi s intervalom od 12 tjedana prije liječenja		
<b>13. - 24. tjedan</b>	47 (21,0)	5 (4,5)
Razlika u omjerima (95% CI) <sup>a</sup>	16,5 (10,0; 23,1)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Sekundarne mjere ishoda</b>		
<b>37. - 48. tjedan</b>	44 (19,6)	4 (3,6)
Razlika u omjerima (95% CI) <sup>a</sup>	16,1 (9,8; 22,3)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	< 0,0001	
$\geq 50\%$ smanjenje od početne vrijednosti opterećenja transfuzijom eritrocita sa smanjenjem od najmanje 2 jedinice tijekom 12 uzastopnih tjedana u usporedbi s intervalom od 12 tjedana prije liječenja		
<b>13. - 24. tjedan</b>	16 (7,1)	2 (1,8)
Razlika u omjerima (95% CI) <sup>a</sup>	5,4 (1,2; 9,5)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	0,0402	
<b>37. - 48. tjedan</b>	23 (10,3)	1 (0,9)
Razlika u omjerima (95% CI) <sup>a</sup>	9,4 (5,0; 13,7)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	0,0017	

CI: interval pouzdanosti.

<sup>a</sup> Razlika u omjerima (luspatercept + najbolja potporna skrb – placebo + najbolja potporna skrb) i 95% CI procjenjuje se iz egzaktnog testa bez uvjeta.

<sup>b</sup> P-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszel testa stratificirana prema geografskom području.

#### Eksploratorni rezultati

**Tablica 12: Eksploratorni rezultati djelotvornosti u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom ovisnom o transfuziji u ispitivanju ACE-536-B-THAL-001**

Mjera ishoda	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
$\geq 33\%$ smanjenje od početne vrijednosti opterećenja transfuzijom eritrocita sa smanjenjem od najmanje 2 jedinice tijekom 12 uzastopnih tjedana u usporedbi s intervalom od 12 tjedana prije liječenja		
<b>Bilo kojih uzastopnih 12 tjedana*</b>	173 (77,2)	39 (34,8)
Razlika u omjerima (95% CI) <sup>a</sup>	42,4 (31,5; 52,5)	
<b>Bilo koja uzastopna 24 tjedna*</b>	116 (51,8)	3 (2,7)
Razlika u omjerima (95% CI) <sup>a</sup>	49,1 (41,3; 56,2)	
$\geq 50\%$ smanjenje od početne vrijednosti opterećenja transfuzijom eritrocita sa smanjenjem od najmanje 2 jedinice tijekom 12 uzastopnih tjedana u usporedbi s intervalom od 12 tjedana prije liječenja		
<b>Bilo kojih uzastopnih 12 tjedana*</b>	112 (50,0)	9 (8,0)
Razlika u omjerima (95% CI) <sup>a</sup>	42,0 (32,7; 49,9)	
<b>Bilo koja uzastopna 24 tjedna*</b>	53 (23,7)	1 (0,9)
Razlika u omjerima (95% CI) <sup>a</sup>	22,8 (16,5; 29,1)	
<b>Srednja vrijednost promjene metodom najmanjih kvadrata (LS) od početne vrijednosti u opterećenju transfuzijom (jedinice eritrocita/48 tjedana)</b>		
<b>Od 1. tjedna do 48. tjedna</b>		
Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata	-4,69	+1,17
Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata za razliku (luspatercept-placebo) (95% CI) <sup>b</sup>		-5,86 (-7,04; -4,68)

Mjera ishoda	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
<b>Od 49. tjedna do 96. tjedna</b>		
Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata	-5,43	+1,80
Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata za razliku (luspatercept-placebo) (95% CI) <sup>b</sup>	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = analiza kovarijance; CI: interval pouzdanosti.

<sup>a</sup> Razlika u omjerima (luspatercept + najbolja potporna skrb – placebo + najbolja potporna skrb) i 95% CI procjenjuje se iz egzaktnog testa bez uvjeta.

<sup>b</sup> Procjene su temeljene na ANCOVA modelu s geografskim regijama i početnim opterećenjem transfuzijom kao kovarijatama.

\* Bolesnici koji su primali placebo procjenjuju se do prije prelaska na luspatercept. Za tekuće analize u bilo kojih uzastopnih 12/24 tjedna, skupina liječena luspaterceptom ne uključuje bolesnike koji su s placebo prešli na luspatercept.

Sniženje srednje vrijednosti serumskog feritina od početne vrijednosti primijećeno je u skupini liječenoj luspaterceptom u usporedbi s povećanjem u skupini koja je prima placebo u 48. tjednu (-235,56 µg/l naspram +107,03 µg/l što je dovelo do srednje vrijednosti razlike u liječenju dobivene metodom najmanjih kvadrata od -342,59 µg/l (95% CI: -498,30; -186,87).

Ukupno 85 % (147/173) bolesnika s odgovorom na luspatercept koji su postigli smanjenje od barem 33 % opterećenja transfuzijom tijekom bilo kojeg intervala od uzastopnih 12 tjedana postiglo je 2 ili više epizoda odgovora u vrijeme analize.

#### *β-talasemija neovisna o transfuziji*

Djelotvornost i sigurnost luspatercepta procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 2 BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), provedenom u odraslih bolesnika s anemijom povezanom s β-talasemijom neovisnom o transfuziji (koncentracija Hb ≤ 10 g/dl).

Ukupno 145 odraslih bolesnika koji su primali transfuzije eritrocita (0 – 5 jedinica eritrocita u razdoblju od 24 tjedna prije randomizacije) i kojima je na početku ispitivanja vrijednost Hb iznosila ≤ 10,0 g/dl (definirana kao prosjek najmanje 2 mjerena Hb u razmaku ≥ 1 tjedna unutar 4 tjedna prije randomizacije), randomizirano je kako bi suputano primali luspatercept (n = 96) ili placebo (n = 49) svaka 3 tjedna. Bolesnici su na randomizaciji stratificirani na temelju početne Hb razine i rezultata svoje tjedne samoprocjene (engl. *patient-reported outcome*, PRO) β-talasemije neovisne o transfuziji (engl. *non-transfusion-dependent β-thalassaemia*, NTDT) u domeni umor/slabost (engl. *Tiredness/Weakness*, T/W). Bila je dopuštena titracija doze do 1,25 mg/kg. Doza je mogla biti odgođena ili smanjena ovisno o razini Hb. U 48-tjednom razdoblju liječenja, doza je povećana do 1,25 mg/kg u sveukupno 53 % bolesnika liječenih luspaterceptom (n = 51) i 92 % bolesnika koji su primali placebo (n = 45). Od bolesnika koji su primali luspatercept, njih 96 % bilo je izloženo lijeku 6 mjeseci ili dulje, a 86 % 12 mjeseci ili dulje. Liječenje od 48 tjedana završilo je ukupno 89 (92,7 %) bolesnika koji su primali luspatercept i 35 (71,4 %) bolesnika koji su primali placebo.

Svim je bolesnicima bila dopuštena najbolja potporna skrb, što je uključivalo transfuziju eritrocita, sredstva za keliranje željeza, primjenu antibiotika, antivirusnu i antifungalnu terapiju te nutritivnu podršku, prema potrebi. Bilo je dopušteno istodobno liječiti anemiju transfuzijama krvi, prema odluci liječnika, zbog niskih razina hemoglobina, simptoma povezanih s anemijom (npr. kompromitirana hemodinamika ili plućna funkcija koje zahtijevaju liječenje) ili komorbiditeta. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s Hb S/β-talasemijom ili alfa ( $\alpha$ )-talasemijom ili oni s oštećenjem glavnih organa (bolest jetre, srca ili pluća, bubrežna insuficijencija), aktivnim hepatitism C ili B ili HIV-om. Također su isključeni bolesnici s nedavnjim DVT-om ili moždanim udarom, oni koji su nedavno primali terapiju ESA-om, imunosupresivima ili hidroksiurejom, bolesnici na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji ili s nekontroliranom hipertenzijom. U ispitivanje je bio uključen samo ograničen broj bolesnika s komorbiditetima povezanimi s anemijom, kao što su plućna hipertenzija, bolest jetre i bubrega i šećerna bolest.

Ključne početne karakteristike bolesti u populaciji s β-talasemijom neovisnom o transfuziji koju se

namjeravalo liječiti (engl. *Intention-To-Treat*, ITT) u ispitivanju ACE-536-B-THAL-002 prikazane su u tablici 13.

**Tablica 13: Početne karakteristike bolesnika s β-talasemijom neovisnom o transfuziji u ispitivanju ACE-536-B-THAL-002**

	ITT populacija	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
<b>Demografske karakteristike</b>		
<b>Dob (godine)</b>		
medijan (min, maks)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
<b>Spol, n (%)</b>		
muški	40 (41,7)	23 (46,9)
ženski	56 (58,3)	26 (53,1)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Azijci	31 (32,3)	13 (26,5)
bijelci	59 (61,5)	28 (57,1)
ostali	6 (6,3)	8 (16,3)
<b>Karakteristike bolesti</b>		
<b>Dijagnoza β-talasemije, n (%)</b>		
β-talasemija	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/β-talasemija	28 (29,2)	11 (22,4)
β-talasemija u kombinaciji s α-talasemijom	5 (5,2)	4 (8,2)
<b>Početna Hb razina<sup>a</sup> (g/dl)</b>		
medijan (min, maks)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
<b>Bolesnici u kategoriji srednje vrijednosti početne Hb razine<sup>a</sup> (g/dl), n (%)</b>		
< 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
<b>Početni rezultat NTDT-PRO u domeni umor/slabost<sup>b</sup>, n (%)</b>		
medijan (min, maks)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
<b>Početni rezultat NTDT-PRO u domeni umor/slabost<sup>b</sup> kategorija, n (%)</b>		
≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
<b>Početno opterećenje transfuzijama (jedinice/24 tjedna)</b>		
medijan (min, maks)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
<b>Splenektomija, n (%)</b>		
Da	34 (35,4)	26 (53,1)
<b>Vrijednost LIC (mg/g, doziranje na temelju tjelesne težine)<sup>c</sup>, MR</b>		
<b>n</b>	95	47
medijan (min, maks)	3,9 (0,8; 39,9)	4,1 (0,7; 28,7)
<b>Volumen slezene (cm<sup>3</sup>), MR</b>		
<b>n</b>	60	22
medijan (min, maks)	879,9 (276,1; 2419,0)	1077,0 (276,5; 2243,0)
<b>Primjena ICT-a na početku, n (%)</b>	28 (29,2)	16 (32,7)

	ITT populacija	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
<b>Početna razina feritina u serumu (<math>\mu\text{g/l}</math>)<sup>d</sup></b> medijan (min, maks)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb = hemoglobin; HbE = hemoglobin E; ICT = terapija kelatorima željeza (engl. *Iron Chelation Therapy*);

LIC = koncentracija željeza u jetri (engl. *liver iron concentration*); maks = maksimum; min = minimum; MR = magnetska rezonancija; NTDT-PRO = samoprocjena bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji

<sup>a</sup> Srednja vrijednost najmanje 2 vrijednosti Hb prema središnjem laboratoriju tijekom 28-dnevнog probira.

<sup>b</sup> Početna vrijednost definirana je kao prosjek rezultata u domeni umor/slabost tijekom 7 dana prije 1. doze 1. dana u NTDT bolesnika u kojih postoji samoprocjena.

<sup>c</sup> Vrijednost koncentracije željeza u jetri (LIC) bila je vrijednost dobivena na temelju elektroničkih test-lista ispitanika (eCRF) ili vrijednost dobivena iz parametara T2\*, R2\* ili R2, ovisno o tome kojom se tehnikom ili softverom provodilo MR snimanje za dokazivanje koncentracije željeza u jetri.

<sup>d</sup> Početna srednja vrijednost feritina u serumu izračunana je tijekom 24 tjedna prije ili na 1. dan primanja 1. doze. Početna vrijednost za primjenu terapije kelatorima željeza izračunana je tijekom 24 tjedna, prije ili na 1. dan primanja 1. doze.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani ispod.

**Tablica 14: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji u ispitivanju ACE-536-B-THAL-002**

	ITT populacija	
Mjera ishoda	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
<b>Primarna mjera ishoda</b>		
<b>Povećanje srednje vrijednosti Hb <math>\geq 1,0 \text{ g/dl}</math> u odnosu na početnu vrijednost tijekom neprekinutog 12-tjednog intervala (bez transfuzija)</b>		
• 13. – 24. tjedan Stopa odgovora <sup>a</sup> , n [(%)(95% CI)] <sup>b</sup>	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-vrijednost <sup>c</sup>		< 0,0001

CI = interval pouzdanosti; Hb = hemoglobin

<sup>a</sup> Definirano kao broj bolesnika u kojih se bez primjene transfuzija eritrocita vrijednost Hb povećala  $\geq 1,0 \text{ g/dl}$  u odnosu na početnu vrijednost (tj. na prosječno  $\geq 2$  mjerjenja Hb s razmakom  $\geq 1$  tjedna unutar 4 tjedna prije 1. doze 1. dana).

<sup>b</sup> 95%-tni CI stope odgovora (%) određen je na temelju Clopper-Pearsonove egzaktne metode

<sup>c</sup> Omjer izgleda (luspatercept naspram placebo) s 95%-nim CI i p-vrijednost određeni su Cochran-Mantel-Haenszelovim testom stratificirano prema početnoj kategoriji Hb vrijednosti ( $< 8,5$  naspram  $\geq 8,5 \text{ g/dl}$ ) i početnoj kategoriji rezultata NTDT-PRO u domeni umor/slabost ( $\geq 3$  naspram  $< 3$ ) definiranoj na randomizaciji kao kovarijate.

Napomena: Bolesnici kojima su nedostajale Hb vrijednosti za razdoblje od 13. do 24. tjedna, svrstani su u analizi u bolesnike bez odgovora.

Tijekom neprekinutog 12-tjednog intervala, povećanje srednje vrijednosti Hb od  $\geq 1,0 \text{ g/dl}$  u odnosu na početnu vrijednost postiglo je ukupno 77,1 % bolesnika liječenih luspaterceptom (bez transfuzija) (od 13. do 24. tjedna). Taj se učinak održao u 57,3 % bolesnika koji su liječenje nastavili do 144. tjedna.

### Pedijatrijska populacija

#### *Mijelodisplastični sindromi*

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Reblozyl u svim podskupinama pedijatrijske populacije u mijelodisplastičnim sindromima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

#### *$\beta$ -talasemija*

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Reblozyl u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije starije od 6 godina s  $\beta$ -talasemijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

U zdravih dobrovoljaca i bolesnika, luspatercept se polako apsorbira nakon supkutane primjene, s  $C_{max}$  u serumu koji se često uočio približno 7 dana nakon doze pri svim razinama doze. Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da je apsorpcija luspatercepta u cirkulaciju linearna u rasponu ispitivanih doza i da na apsorpciju ne utječe značajno mjesto primjene supkutane injekcije (nadlaktica, bedro ili abdomen). Međuindividualna varijabilnost površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) bila je približno 38 % u bolesnika s MDS-om i 36 % u bolesnika s  $\beta$ -talasemijom.

### Distribucija

U preporučenim dozama, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije iznosila je 9,68 l za bolesnike s MDS-om i 7,26 l za bolesnike s  $\beta$ -talasemijom. Mali volumen distribucije ukazuje na to da je luspatercept ograničen prvenstveno na izvanstaničnu tekućinu, što je u skladu s njegovom velikom molekularnom masom.

### Biotransformacija

Očekuje se da će se luspatercept katabolizirati u aminokiseline općim procesom degradacije proteina.

### Eliminacija

Ne očekuje se da će se luspatercept izlučivati u mokraću zbog velike molekularne mase koja je iznad praga veličine isključenja za glomerularnu filtraciju. U preporučenim dozama, srednja vrijednost prividnog ukupnog klirensa iznosila je 0,516 l/dan za bolesnike s MDS-om i 0,441 l na dan za bolesnike s  $\beta$ -talasemijom. Srednja vrijednost poluvijeka u serumu iznosila je približno 13 dana u bolesnika s MDS-om i 11 dana za bolesnike s  $\beta$ -talasemijom.

### Linearost/nelinearnost

Povećanje  $C_{max}$  i AUC-a luspatercepta u serumu približno je proporcionalno povišenju doza od 0,125 do 1,75 mg/kg. Kliren luspatercepta bio je neovisan o dozi ili vremenu.

Kada se primjenjuje svaka tri tjedna, serumska koncentracija luspatercepta dosegne stanje dinamičke ravnoteže nakon 3 doze, s omjerom akumulacije od približno 1,5.

### Odgovor hemoglobina

U bolesnika koji su primali < 4 jedinice transfuzije eritrocita unutar 8 tjedana prije ispitivanja, Hb se povećao unutar 7 dana od početka liječenja, a povećanje je bilo u korelaciji s vremenom postizanja  $C_{max}$  luspatercepta. Najveća srednja vrijednost povećanja Hb primijećena je nakon prve doze, s dodatnim manjim povećanjima primijećenim nakon naknadnih doza. Razina Hb vratila se na početnu vrijednost približno 6 do 8 tjedana od posljednje doze (0,6 do 1,75 mg/kg). Povećanje serumske izloženosti luspaterceptu (AUC) bilo je povezano s većim povećanjem Hb u bolesnika s MDS-om ili  $\beta$ -talasemijom.

U bolesnika s  $\beta$ -talasemijom neovisnom o transfuziji u kojih je početno opterećenje transfuzijama iznosilo od 0 do 5 jedinica unutar 24 tjedna, povećanje izloženosti luspaterceptu u serumu (AUC uprosječen za vrijeme) bilo je povezano s većom vjerojatnošću da će se postići porast vrijednosti Hb ( $\geq 1$  g/dl ili  $\geq 1,5$  g/dl) i duljim trajanjem tih povećanja Hb. Procijenjeno je da je koncentracija luspatercepta u serumu kojom se postiglo 50 % maksimalnog stimulacijskog učinka na proizvodnju Hb iznosila 7,6  $\mu$ g/ml.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Populacijska farmakokinetička analiza za luspatercept uključivala je bolesnike u dobnom rasponu od 18 do 95 godina, s medijanom dobi od 72 godine u bolesnika s MDS-om i 33 godine za bolesnike s  $\beta$ -talasemijom. Nisu pronađene klinički značajne razlike u AUC-u ili klirensu u različitim dobnim

skupinama bolesnika s MDS-om ( $< 65$ ,  $65-74$  i  $\geq 75$  godina) ili bolesnika s  $\beta$ -talasemijom (od 18 do 71 godine).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Populacijska farmakokinetička analiza za luspatercept uključivala je bolesnike s normalnom funkcijom jetre (bilirubin, ALT i AST  $\leq$  GGN; N = 207), blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin  $> 1 - 1,5 \times$  GGN i ALT ili AST  $>$  GGN; N = 160), umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin  $> 1,5 - 3 \times$  GGN, bilo koji ALT ili AST; N = 138) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin  $> 3 \times$  GGN, bilo koji ALT ili AST; N = 40) kako je definirano u kriterijima poremećaja rada jetre Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*). Učinci kategorija prema funkciji jetre, povišenih jetrenih enzima (ALT ili AST, do  $3 \times$  GGN) i povišenog ukupnog bilirubina ( $4 - 246 \mu\text{mol/l}$ ) na klirens luspatercepta nisu opaženi. Nisu pronađene klinički značajne razlike u srednjim vrijednostima  $C_{\max}$  i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže u skupinama prema funkciji jetre. Farmakokinetički podaci nisu dovoljni za bolesnike s jetrenim enzimima (ALT ili AST)  $\geq 3 \times$  GGN. Za bolesnike s cirozom jetre (Child-Pugh klase A, B i C) nema farmakokinetičkih podataka jer nisu provedena takva ispitivanja.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Populacijska farmakokinetička analiza za luspatercept uključivala je bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom ( $e\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ; N = 315), blagim oštećenjem funkcije bubrega ( $e\text{GFR} 60$  do  $89 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ; N = 171) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ( $e\text{GFR} 30$  do  $59 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ; N = 59). Izloženost luspaterceptu u serumu (AUC) bila je od 27 % do 41 % viša u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nego u onih s normalnom funkcijom bubrega. Farmakokinetički podaci nisu dostupni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $e\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) ili u završnoj fazi bolesti bubrega.

#### Ostali intrinzični čimbenici

Sljedeće karakteristike populacije nemaju klinički značajan učinak na AUC ili klirens luspatercepta: spol i rasa (Azijci naspram bijelaca).

Sljedeće početne karakteristike bolesti nisu imale klinički značajan učinak na klirens luspatercepta: serumska razina eritropoetina, opterećenje transfuzijom eritrocita, prstenasti sideroblasti u MDS-u, genotip  $\beta$ -talasemije ( $\beta 0/\beta 0$  naspram ne- $\beta 0/\beta 0$ ) i splenektomija.

Volumen distribucije i klirens luspatercepta povećali su se s povećanjem tjelesne težine, podupirući režim doziranja na temelju tjelesne težine.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Toksičnost jednokratne doze i ponovljenih doza

Nakon ponovljene primjene luspatercepta u štakora, toksičnost je uključivala: membranoproliferativni glomerulonefritis; kongestiju, nekrozu i/ili mineralizaciju nadbubrežne žlijezde; hepatocelularnu vakuolaciju i nekrozu; mineralizaciju želučanih žlijezdi i smanjene težine srca i pluća bez povezanih histoloških nalaza. Kliničko opažanje natečenih stražnjih udova/stopala zabilježeno je u nekoliko ispitivanja na štakorima i kunićima (uključujući ispitivanja o juvenilnoj i reproduktivnoj toksičnosti). U jednog mladog štakora, to je povezano histopatološki s novim rastom kostiju, fibrozom i upalom. Membranoproliferativni glomerulonefritis također je viđen u majmuna. Dodatne toksičnosti u majmuna uključivale su: vaskularnu degeneraciju i upalne infiltrate u koroidnom pleksusu.

Za 6-mjesečno ispitivanje toksičnosti, što je najdulje trajanje ispitivanja na majmunima, razina bez primijećenih štetnih učinaka (NOAEL) iznosila je  $0,3 \text{ mg/kg}$  ( $0,3$  puta klinička izloženost pri  $1,75 \text{ mg/kg}$  svaka 3 tjedna). NOAEL nije identificiran u štakora, a najniža razina s primijećenim štetnim učincima (LOAEL) u 3-mjesečnom ispitivanju na štakorima iznosila je  $1 \text{ mg/kg}$  ( $0,9$  puta klinička izloženost u dozi od  $1,75 \text{ mg/kg}$  svaka 3 tjedna).

### Karcinogeneza i mutageneza

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ni mutagenosti s luspaterceptom. Hematološke zloćudne bolesti primjećene su u 3 od 44 štakora ispitivanih u skupini koja je primala najvišu dozu (10 mg/kg) u konačnom ispitivanju juvenilne toksičnosti. Pojava tih tumorâ u mlađih životinja je neobična i ne može se isključiti odnos s terapijom luspaterceptom. Pri dozi od 10 mg/kg, pri kojoj su primijećeni tumori, izloženost predstavlja približno 4 puta višu od procijenjene izloženosti pri kliničkoj dozi od 1,75 mg/kg svaka tri tjedna.

Nisu uočene druge proliferativne ili pre-neoplastične lezije, koje se mogu pripisati luspaterceptu, u bilo kojoj vrsti u drugim nekliničkim ispitivanjima sigurnosti provedenima s luspaterceptom, uključujući 6-mjesečno ispitivanje na majmunima.

### Plodnost

U ispitivanju plodnosti u štakora, primjena luspatercepta kod ženki u dozama višim od trenutno preporučene najviše doze u ljudi, smanjila je prosječan broj žutih tijela, implantacija i održivih embrija. Takvi učinci nisu opaženi kada je izloženost u životinja iznosila 1,5 puta više od kliničke izloženosti. Učinci na plodnost ženki štakora bili su reverzibilni nakon 14-tjednog razdoblja oporavka.

Primjena luspatercepta u muških štakora u dozama višim od trenutno preporučene najviše doze u ljudi, nije imala štetan učinak na muške reproduktivne organe ili na njihovu sposobnost parenja i proizvodnje održivih embrija. Najviša doza ispitana u mužjaka štakora dala je izloženost približno 7 puta višu od kliničke izloženosti.

### Embrio-fetalni razvoj

Toksikološka ispitivanja embryo-fetalnog razvoja (ispitivanja radi pronalaženja raspona i konačna ispitivanja) provedena su na skotnim štakoricama i kunićima. U konačnim ispitivanjima, doze do 30 mg/kg ili 40 mg/kg svaki tjedan primjenjene su dva puta u razdoblju organogeneze. Luspatercept je bio selektivno toksičan za razvoj (bez učinka na ženu štakora; štetan učinak na fetus) u štakora i toksičan za majku i fetalni razvoj (učinak na majku i fetus) u kunića. Embriofetalni učinci primijećeni su u obje vrste i uključivali su smanjenje broja živih fetusa i tjelesne težine fetusa te povećanje resorpcije, gubitka nakon implantacije i varijacije kostiju i, kod fetusa kunića, malformacije rebara i kralježnice. U obje vrste primijećeni su učinci luspatercepta u ispitivanjima embriofetalnog razvoja pri najnižoj ispitivanoj dozi, 5 mg/kg, što odgovara procijenjenoj izloženosti u štakora i kunića približno 2,7 odnosno 5,5 puta većoj od procijenjene kliničke izloženosti.

### Prenatalni i postnatalni razvoj

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, s dozama od 3, 10 ili 30 mg/kg primijenjenim jednom svaka 2 tjedna od 6. dana trudnoće do 20. postnatalnog dana, štetni nalazi pri svim dozama sastojali su se od niže tjelesne težine F<sub>1</sub> mladunčadi u oba spola pri rođenju, tijekom dojenja i nakon odvikavanja (28. postnatalni dan); nižih tjelesnih težina tijekom ranog razdoblja prije parenja (1. i 2. tjedan) u F<sub>1</sub> ženki (štetno samo pri dozi od 30 mg/kg) i nižih tjelesnih težina u F<sub>1</sub> mužjaka tijekom razdoblja prije parenja, tijekom parenja i nakon parenja; te mikroskopskih nalaza na bubrezima u F<sub>1</sub> mladunaca. Osim toga, neškodljivi nalazi uključuju odgođeno spolno sazrijevanje mužjaka pri dozi od 10 i 30 mg/kg. Kašnjenje u rastu i štetni nalazi na bubrezima, u F<sub>1</sub> generaciji, uključili su utvrđivanje NOAEL-a za F<sub>1</sub> opću i razvojnu toksičnost. Međutim, nije bilo učinka na indeks ponašanja, plodnost ili reproduktivne parametre pri bilo kojoj razini doze u bilo kojem spolu, stoga se smatra da je NOAEL za ocjene ponašanja, plodnosti i reproduktivne funkcije u F<sub>1</sub> životinja doza od 30 mg/kg. Luspatercept se prenosi kroz posteljicu skotnih ženki štakora i kunića i izlučuje u mlijeko štakora u laktaciji.

### Juvenilna toksičnost

U ispitivanju u mlađih štakora, luspatercept je primijenjen od 7. postnatalnog dana do 91. postnatalnog dana pri 0, 1, 3 ili 10 mg/kg. Mnogi nalazi primijećeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u odraslih štakora ponovljeni su u juvenilnih štakora. Ovi nalazi uključuju glomerulonefritis u bubrezima, krvarenje/kongestiju, nekrozu i mineralizaciju nadbubrežne žlijezd, mineralizaciju sluznice želuca, smanjenu težinu srca i natečene stražnje udove/stopala. Nalazi koji su povezani s luspaterceptom, a koji su jedinstveni za mlađe štakore, uključivali su tubularnu atrofiju/hipoplaziju srži bubrega, odgođenu srednju vrijednost dobi spolnog sazrijevanja u mužjaka, učinke na

reprodukтивnu učinkovitost (niži indeksi parenja) i neškodljivo smanjenje mineralne gustoće kostiju u mužjaka i ženki štakora. Učinci na reproduktivnu učinkovitost primijećeni su nakon razdoblja oporavka duljeg od 3 mjeseca, što ukazuje na trajni učinak. Iako reverzibilnost tubularne atrofije/hipoplazije nije ispitivana, ti utjecaji su također smatrani irreverzibilnim. Štetni učinci na bubrege i reproduktivni sustav uočene su pri klinički relevantnim razinama izloženosti i pri najmanjim testiranim dozama, stoga NOAEL nije uspostavljen. Osim toga, primijećene su hematološke zločudne bolesti u 3 od 44 štakora ispitivana u skupini koja je primala najvišu dozu (10 mg/kg). Svi ovi nalazi smatraju se potencijalnim rizicima kod pedijatrijskih bolesnika.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat (E330)  
natrijev citrat (E331)  
polisorbat 80  
saharoza  
kloridna kiselina (za prilagođavanje pH)  
natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

5 godina

#### Nakon rekonstitucije

Kada se čuva u originalnoj kutiji, dokazana je kemijska i fizička stabilnost u primjeni rekonstituiranog lijeka do 8 sati na sobnoj temperaturi ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) ili do 24 sata na temperaturi od  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ .

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja lijeka prije primjene odgovoran je korisnik, a oni ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ .

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

#### Reblozyl 25 mg prašak za otopinu za injekciju

Bočica od stakla tipa I od 3 ml s hidrofobnim unutarnjim premazom zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem sa žutom polipropilenskom *flip-off* kapicom.

### Reblozyl 75 mg prašak za otopinu za injekciju

Bočica od stakla tipa I od 3 ml s hidrofobnim unutarnjim premazom zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s narančastom polipropilenskom *flip-off* kapicom.

Veličina pakiranja: 1 bočica

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Reblozyl se mora nježno rekonstituirati prije primjene. Agresivno protresanje treba izbjegavati.

#### Rekonstitucija lijeka

Reblozyl se isporučuje kao liofilizirani prašak za rekonstituciju prije primjene. Kod rekonstitucije lijeka Reblozyl treba koristiti samo vodu za injekcije.

Odgovarajući broj bočica lijeka Reblozyl potrebno je rekonstituirati kako bi se postigla željena doza. Za rekonstituciju treba koristiti štrcaljku s odgovarajućim graduacijama kako bi se osigurala točna doza.

Za rekonstituciju treba slijediti sljedeće korake:

1. Uklonite kapicu u boji s boćice i očistite vrh vatom natopljenom alkoholom.
2. **Reblozyl 25 mg prašak za otopinu za injekciju**  
Dodajte 0,68 ml vode za injekcije u bočicu štrcaljkom s odgovarajućim graduacijama i iglom usmjerite tok vode na liofilizirani prašak. Pustite da odstoji jednu minutu. Jedna bočica s jednokratnom dozom od 25 mg će sadržavati najmanje 0,5 ml otopine luspatercepta od 50 mg/ml.

#### Reblozyl 75 mg prašak za otopinu za injekciju

Dodajte 1,6 ml vode za injekcije u bočicu štrcaljkom s odgovarajućim graduacijama i iglom usmjerite tok vode na liofilizirani prašak. Pustite da odstoji jednu minutu. Jedna bočica s jednokratnom dozom od 75 mg će sadržavati najmanje 1,5 ml otopine luspatercepta od 50 mg/ml.

3. Odložite iglu i štrcaljku koje ste upotrijebili za rekonstituciju. Nemojte ih upotrebljavati za supkutranu injekciju.
4. Nježno okrećite bočicu kružnim pokretima 30 sekundi. Prestanite okretati i ostavite bočicu u uspravnom položaju 30 sekundi.
5. Pregledajte bočicu za neotopljeni prašak u otopini. Ako primijetite neotopljeni prašak, ponavljajte korak 4 dok se prašak potpuno ne otopi.
6. Okrenite naopako bočicu i nježno je vrtite u obrnutom položaju 30 sekundi. Vratite bočicu natrag u uspravni položaj i pustite neka odstoji 30 sekundi.
7. Ponovite korak 6 još sedam puta kako biste osigurali potpunu rekonstituciju materijala na stijenkama boćice.
8. Prije primjene vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu. Kada se pravilno pripremi, rekonstituirana otopina lijeka Reblozyl je bezbojna do blago žuta, bistra do blago opalescentna otopina, bez vidljivih stranih čestica. Ne upotrebljavajte ako primijetite neotopljeni lik ili strane čestice.
9. Ako se rekonstituirana otopina ne upotrijebi odmah, pogledajte dio 6.3 za uvjete čuvanja.

Neiskorišteni lik ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVODAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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  
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ažurirani RMP treba dostaviti prema dogovorenom vremenskom rasporedu CHMP-a.

### **Dodatne mјere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Reblozyl u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora se s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti o sadržaju i formatu programa edukacije, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj zemlji članici u kojoj se lijek Reblozyl nalazi na tržištu svi zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati lijek Reblozyl dobiju paket s informacijama za zdravstvene radnike koji sadrži sljedeće:

1. Informacije gdje se može pronaći najnoviji sažetak opisa svojstava lijeka;
2. Kontrolni popis za zdravstvene radnike
3. Karticu za bolesnicu (samo za žene koje mogu zatrudnjeti)

### **Kontrolni popis za zdravstvene radnike**

Kontrolni popis za zdravstvene radnike mora se upotrijebiti prije početka liječenja, pri svakoj primjeni lijeka, a zatim u redovitim intervalima tijekom praćenja.

Kontrolni popis za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Informacije o ispitivanjima na životinjama koja pokazuju da luspatercept ispoljava reproduktivnu i embrio-fetalnu toksičnost te je stoga kontraindiciran tijekom trudnoće.
- Podsjetnik da je luspatercept kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena koje mogu zatrudnjeti koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.
- Potrebno je savjetovanje prije početka liječenja, kao i redovito nakon početka liječenja, u pogledu potencijalnog teratogenog rizika luspatercepta i potrebnih mјera za minimizaciju rizika.
- Test na trudnoću mora se obaviti i liječnik koji propisuje lijek mora potvrditi negativne rezultate prije početka liječenja. Test se mora ponavljati u odgovarajućim intervalima.
- Bolesnice moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja luspaterceptom.
- Žene ne smiju zatrudnjeti za vrijeme liječenja. Ako žena zatrudni ili želi zatrudnjeti, liječenje luspaterceptom treba prekinuti. Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja luspaterceptom te najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja luspaterceptom.
- Potrebno je pružiti savjetovanje u slučaju trudnoće i procijeniti ishod svake trudnoće.
- U slučaju trudnoće tijekom liječenja ili unutar 3 mjeseca nakon prekida liječenja luspaterceptom, podsjetite bolesnicu da to treba prijaviti zdravstvenom radniku, nacionalnom nadležnom tijelu i/ili tvrtki BMS putem lokalne adrese e-pošte ili putem internetske stranice navedene u materijalima, bez obzira na ishode trudnoće.

### **Kartica za bolesnicu (samo za žene koje mogu zatrudnjeti)**

Kartica za bolesnicu zdravstveni radnik mora predati bolesnici koja može zatrudnjeti i to na početku liječenja. Zdravstveni radnik dužan je zatražiti da bolesnica potvrdi da ima karticu prije svake sljedeće primjene te je dužan prema potrebi osigurati bolesnici dodatne kartice.

Kartica za bolesnicu mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Upute za žene koje mogu zatrudnjeti:
  - Potreban je negativan rezultat testa na trudnoću prije početka liječenja luspaterceptom u žena koje mogu zatrudnjeti.
  - Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti najmanje jednu visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja luspaterceptom i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.
  - Potrebno je prijaviti liječniku svaku sumnju na trudnoću ili potvrđenu trudnoću tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Reblozyl 25 mg prašak za otopinu za injekciju  
luspatercept

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna boćica sadrži 25 mg luspatercepta. Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 50 mg luspatercepta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80, saharoza, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za injekciju.

1 boćica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Supkutana primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1452/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

REBLOZYL 25 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Reblozyl 25 mg prašak za injekciju  
luspatercept  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Reblozyl 75 mg prašak za otopinu za injekciju  
luspatercept

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 75 mg luspatercepta. Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 50 mg luspatercepta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80, saharoza, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za injekciju.

1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1452/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

REBLOZYL 75 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Reblozyl 75 mg prašak za injekciju  
luspatercept  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Reblozyl 25 mg prašak za otopinu za injekciju Reblozyl 75 mg prašak za otopinu za injekciju luspatercept

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Reblozyl i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Reblozyl
3. Kako primjenjivati Reblozyl
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Reblozyl
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Reblozyl i za što se koristi**

Reblozyl sadrži djelatnu tvar luspatercept. Koristi se za:

#### **Mijelodisplastični sindromi**

Mijelodisplastični sindromi (MDS) su skup mnogih različitih poremećaja krvi i koštane srži.

- Crvene krvne stanice postanu abnormalne i ne razvijaju se pravilno.
- Bolesnici mogu dobiti niz znakova i simptoma uključujući nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija) i možda će trebati transfuziju crvenih krvnih stanica.

Reblozyl se koristi u odraslih osoba s anemijom uzrokovanom MDS-om, kojima je potrebna transfuzija crvenih krvnih stanica. Koristi se u odraslih osoba koje su već uzimale ili ne mogu uzimati terapiju eritropoetinom.

#### **Beta-talasemija**

β-talasemija je krvni problem koji se prenosi genima.

- Utječe na proizvodnju hemoglobina.
- Bolesnici mogu imati niz znakova i simptoma uključujući nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija) i možda će trebati transfuziju crvenih krvnih stanica.

Reblozyl se koristi za liječenje anemije u odraslih osoba s β-talasemijom kojima mogu i ne moraju biti potrebne redovite transfuzije crvenih krvnih stanica.

#### **Kako Reblozyl djeluje**

Reblozyl poboljšava sposobnost Vašeg tijela da proizvodi crvene krvne stanice. Crvene krvne stanice sadrže hemoglobin, koji je protein koji prenosi kisik po cijelom tijelu. Kako Vaše tijelo proizvodi više crvenih krvnih stanica, razine hemoglobina rastu.

*Za bolesnike s MDS-om i β-talasemijom kojima su potrebne redovite transfuzije*

Primjenom Reblozyla može se izbjegići ili smanjiti potreba za transfuzijama crvenih krvnih stanica.

- Transfuzije crvenih krvnih stanica mogu uzrokovati abnormalno visoke razine željeza u krvi i u različitim organima tijela. To može postati štetno tijekom vremena.

*Za bolesnike s β-talasemijom kojima nisu potrebne redovite transfuzije*

Primjenom Reblozyla može se smanjiti anemija povećanjem razine hemoglobina.

## **2. Što morate znati prije nego primite Reblozyl**

### **Nemojte primjenjivati Reblozyl**

- ako ste alergični na luspatercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni (vidjeti dio Trudnoća)
- ako Vam je potrebno liječenje radi kontrole mase koja proizvodi krvne stanice izvan koštane srži (ekstramedularne hematopoetske mase, EMH mase).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek:

- ako bolujete od β-talasemije i uklonili ste slezenu. Možda imate veći rizik od dobivanja krvnog ugruška. Liječnik će s Vama razgovarati o drugim mogućim čimbenicima rizika koji mogu povećati rizik – to uključuje:
  - hormonsku nadomjesnu terapiju ili
  - prethodni krvni ugrušakVaš liječnik može koristiti preventivne mjere ili lijekove kako bi se smanjila vjerojatnost dobivanja krvnog ugruška.
- ako imate jake bolove u leđima koji ne prolaze, utrnulost ili slabost ili nemogućnost voljnih pokreta nogu, šaka ili ruku, gubitak kontrole crijeva i mokraćnog mjeđura (inkontinencija). To mogu biti simptomi ekstramedularnih hematopoetskih masa (EMH masa) i kompresije kralježnične moždine.
- ako ste ikada imali povиen krvni tlak – to je zato što ga Reblozyl može povećati. Vaš krvni tlak će se provjeriti prije nego dobijete Reblozyl i tijekom liječenja. Reblozyl će primiti samo ako Vam je krvni tlak pod kontrolom.
- ako imate bolesti koje utječu na snagu i zdravlje kostiju (osteopenija i osteoporozu). U Vas može postojati veći rizik da lakše dobijete prijelom kostiju.

### **Rutinski testovi**

Napraviti će Vam se pretrage krvi prije svake doze ovog lijeka. To je zato što Vaš liječnik mora osigurati da Vaša razina hemoglobina bude prikladna za liječenje.

Ako imate problema s bubrežima, Vaš liječnik može obaviti dodatna ispitivanja.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Reblozyl**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća**

- Ovaj lijek se ne smije koristiti tijekom trudnoće i najmanje 3 mjeseca prije trudnoće. Reblozyl može nanijeti štetu Vašem nerođenom djetetu.
- Liječnik će prije liječenja organizirati test na trudnoću i dati Vam karticu za bolesnicu.
- Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, обратите se svom liječniku za savjet prije nego što počnete primjenjivati ovaj lijek.

## **Dojenje**

- Nemojte dojiti kada koristite ovaj lijek i još 3 mjeseca nakon posljednje doze. Nije poznato prelazi li u majčino mlijeko.

## **Kontracepcija**

- Trebate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Reblozyl i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o metodama kontracepcije koje mogu biti odgovarajuće za Vas dok koristite ovaj lijek.

## **Plodnost**

Ako ste žena, ovaj lijek može uzrokovati probleme s plodnosti. To može utjecati na Vašu sposobnost da imate dijete. Obratite se svom liječniku za savjet prije nego što ga uzmete.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tijekom primjene lijeka Reblozyl možete osjećati umor, omaglicu ili nesvjesticu. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve i odmah se obratite svom liječniku.

## **Reblozyl sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako primjenjivati Reblozyl**

Prije nego što primite ovaj lijek, liječnik će provesti krvne pretrage i odlučiti je li Vam potrebno dati Reblozyl.

Reblozyl će se primijeniti injekcijom pod kožu (supkutano).

#### **Koliko lijeka čete primiti**

Doza se temelji na Vašoj tjelesnoj težini – u kilogramima. Injekcije će Vam davati liječnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik.

- Preporučena početna doza je 1,0 mg za svaki kilogram tjelesne težine.
- Ovu dozu treba davati jedanput svaka tri tjedna.
- Liječnik će provjeravati Vaš napredak i može promijeniti dozu ako je potrebno.

Vaš liječnik će nadzirati Vaš krvni tlak dok koristite Reblozyl.

#### *Mijelodisplastični sindromi*

Maksimalna jednokratna doza je 1,75 mg za svaki kilogram tjelesne težine.

#### *Beta-talasemija*

Maksimalna jednokratna doza je 1,25 mg za svaki kilogram tjelesne težine.

#### **Ako propustite dozu**

Ako propustite injekciju lijeka Reblozyl ili je posjet odgođen, primit ćete injekciju lijeka Reblozyl što prije. Zatim će se Vaša doza nastaviti kako je propisano – s najmanje 3 tjedna između doza.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

## Ozbiljne nuspojave

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite sljedeće:

- poteškoće u hodanju ili govoru, omaglica, gubitak ravnoteže i koordinacije, utrnulost ili paraliza u licu, nozi ili ruci (često na jednoj strani tijela), zamogljen vid. Ovo mogu biti simptomi moždanog udara.
- bolno oticanje i stezanje u nozi ili ruci (krvni ugrušci)
- jaki bolovi u ledima koji ne prolaze, utrnulost ili slabost ili nemogućnost voljnih pokreta nogu, šaka ili ruku, gubitak kontrole crijeva i mokraćnog mjeđura (inkontinencija). To mogu biti simptomi ekstramedularnih hematopoetskih masa (EMH mase) i kompresije kralježnične moždine.
- oticanje područja oko očiju, lica, usana, usta, jezika ili grla
- alergijske reakcije
- osip

## Ostale nuspojave uključuju:

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcija u prsnom košu
- kašalj
- otežano disanje ili nedostatak zraka
- povišen krvni tlak bez simptoma ili povezan s glavoboljom
- infekcija mokraćnog sustava
- infekcija gornjih dišnih puteva
- gripa ili simptomi slični gripi
- omaglica, glavobolja
- proljev, mučnina
- bol u trbuhu
- bol u ledima, zglobovima ili kostima
- umor ili slabost
- teškoće pri usnivanju ili održavanju sna
- promjene u rezultatima krvnih pretraga (povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišen kreatinin u krvi). To mogu biti znakovi problema s jetrom i bubrežima.

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nesvjestica, osjećaj vrtnje
- prijelomi kostiju prouzročeni traumom
- krvarenje iz nosa
- jaka glavobolja s jedne strane glave
- crvenilo, pečenje i bol na mjestu ubrizgavanja (reakcije na mjestu ubrizgavanja) ili otečena koža koja svrbi (eritem na mjestu ubrizgavanja)
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi (vidljivo u nalazima pretraga)
- pjenušava mokraća. To može biti znak prevelike količine proteina u mokraći (proteinurija i albuminurija).

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Reblozyl**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene boćice: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja i rekonstitucije Reblozyl treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, kada se čuva u originalnom pakiranju, rekonstituirani lijek može se čuvati do 8 sati na sobnoj temperaturi ( $\leq 25$  °C) ili do 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C.

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Reblozyl sadrži**

- Djelatna tvar je luspatercept. Jedna boćica sadrži 25 mg ili 75 mg luspatercepta. Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 50 mg luspatercepta.
- Druge pomoćne tvari su citratna kiselina hidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80, saharoza, kloridna kiselina (za prilagođavanje pH) i natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH).

### **Kako Reblozyl izgleda i sadržaj pakiranja**

Reblozyl je bijeli do bjelkasti prašak za otopinu za injekciju. Reblozyl se isporučuje u staklenim boćicama koje sadrže 25 mg ili 75 mg luspatercepta.

Svako pakiranje sadrži 1 boćicu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

## **Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### Čuvanje lijeka

#### *Neotvorena bočica*

Čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### *Rekonstituirana otopina*

Kada se čuva u originalnoj kutiji, dokazana je kemijska i fizička stabilnost u primjeni rekonstituiranog lijeka do 8 sati na sobnoj temperaturi ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) ili do 24 sata na temperaturi od  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ .

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja lijeka prije primjene odgovoran je korisnik, a oni ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ .

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu.

### Izračun doze

Ukupna doza, prema tjelesnoj težini bolesnika (kg) može se izračunati kako slijedi:

Ukupna doza (mg) = razina doze (mg/kg) x tjelesna težina bolesnika (kg) svaka tri tjedna.

### Upute za rekonstituciju

Reblozyl se isporučuje kao liofilizirani prašak za rekonstituciju s vodom za injekcije. Za rekonstituciju treba koristiti štrcaljku s odgovarajućim graduacijama kako bi se osigurala točna doza. Vidjeti tablicu 1.

**Tablica 1: Tablica za rekonstituciju lijeka Reblozyl**

Jačina	Količina vode za injekcije potrebna za rekonstituciju	Koncentracija nakon rekonstitucije (nominalna vrijednost)
Bočica od 25 mg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
Bočica od 75 mg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Uklonite kapiču u boji s bočice i očistite vrh vatom natopljenom alkoholom.
2. Dodajte vodu za injekcije u bočicu štrcaljkom s odgovarajućim graduacijama i iglom usmjerite tok vode na liofilizirani prašak. Pustite da odstoji jednu minutu.
3. Odložite iglu i štrcaljku koje ste upotrijebili za rekonstituciju. Nemojte ih upotrebljavati za supkutranu injekciju.
4. Nježno okrećite bočicu kružnim pokretima 30 sekundi. Prestanite okretati i ostavite bočicu u uspravnom položaju 30 sekundi.
5. Pregledajte bočicu za neotopljeni prašak u otopini. Ako primijetite neotopljeni prašak, ponavljajte korak 4 dok se prašak potpuno ne otopi.
6. Okrenite naopako bočicu i nježno je vrtite u obrnutom položaju 30 sekundi. Vratite bočicu natrag u uspravni položaj i pustite neka odstoji 30 sekundi.
7. Ponovite korak 6 još sedam puta kako biste osigurali potpunu rekonstituciju materijala na stijenkama bočice.
8. Prije primjene vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu. Kada se pravilno pripremi, rekonstituirana otopina lijeka Reblozyl je bezbojna do blago žuta, bistra do blago opalescentna

- otopina, bez vidljivih stranih čestica. Ne upotrebljavajte ako primijetite neotopljeni lijek ili strane čestice.
9. Ako se rekonstituirana otopina ne upotrijebi odmah, pogledajte *Čuvanje lijeka* u prethodnom dijelu.

#### Način primjene

Ako se otopina lijeka Reblozyl nakon rekonstitucije čuva u hladnjaku, izvadite je iz hladnjaka 15-30 minuta prije ubrizgavanja kako bi dosegnula sobnu temperaturu. To će davanje injekcije učiniti ugodnijim.

Preporučeni maksimalni volumen lijeka po mjestu ubrizgavanja je 1,2 ml. Ako je potrebno ubrizgati više od 1,2 ml, ukupan volumen lijeka Reblozyl treba podijeliti na odvojene injekcije sličnih volumena i primijeniti u različita mjesto na istim anatomske područjima, ali na suprotnim stranama tijela. Rekonstituirajte odgovarajući broj bočica lijeka Reblozyl kako bi se postigla željena doza.

Ubrizgajte Reblozyl supkutano u nadlakticu, bedro ili trbuh.

Ako su potrebne višestruke injekcije, upotrijebite novu štrcaljku i iglu za svaku supkutnu injekciju. Bacite neiskorištenu količinu lijeka. Nemojte primjenjivati više od jedne doze iz boćice.

#### Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.