

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz

25 mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50 mg luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz

75 mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50 mg luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.

A luszpatercept a kínai hörcsög petefészek (Chinese Hamster Ovary, CHO) sejtekben termelődik rekombináns DNS technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

Fehér vagy törtfehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Reblozyl nagyon alacsony, alacsony és közepes kockázatú myelodysplasiás szindrómák (MDS) miatti transzfúzió-dependens anaemia kezelésére javallott felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont).

A Reblozyl transzfúzió-dependens és nem transzfúzió-dependens, béta-thalassaemiával összefüggő anaemiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvosnak kell megkezdeni.

Adagolás

A Reblozyl minden egyes alkalmazása előtt meg kell mérni a betegek hemoglobin (Hb)-szintjét. Az adagolás előtt történő vörösvértest (vvt) transzfúzió esetén az adagolás szempontjából figyelembe kell venni a transzfúzió előtti Hb-szintet.

A Reblozyl ajánlott kezdő adagja 1 mg/ttkg, 3 hetente egyszer beadva.

- *Myelodysplasiás szindrómák*

Az ajánlott Hgb-koncentráció-tartomány 10 g/dl és 12 g/dl között van. Az elégtelen válaszreakció miatt szükséges dózisemelést az alábbiakban ismertetjük.

1. táblázat: Dózisemelés elégtelen válaszreakció esetén

1 mg/kg-os dózis	Dózisemelés
Ha a beteg legalább 2 egymást követő, 1 mg/kg-os dózis után: - nem vvt-transzfúzió mentes, vagy - nem éri el a ≥ 10 g/dl Hb-koncentrációt és a Hb szint emelkedése < 1 g/dl	A dózist 1,33 mg/kg-ra kell emelni
1,33 mg/kg-os dózis	Dózisemelés
Ha a beteg legalább 2 egymást követő, 1,33 mg/kg-os dózis után: - nem vvt-transzfúzió mentes, vagy - nem éri el a ≥ 10 g/dl Hb-koncentrációt és a Hb szint emelkedése < 1 g/dl	A dózist 1,75 mg/kg-ra kell emelni

Az adag növelése legfeljebb 6 hetenként (2 adagolás) történhet, és a maximális adag legfeljebb 1,75 mg/ttkg lehet 3 hetente egyszer beadva. A dózist nem lehet azonnal emelni a dózis késleltetése után.

Azon betegek esetében, akiknél a dózis előtti Hb-szint > 90 g/l, és akik még nem érték el a transzfúziós függetlenséget, szükséges lehet a dózis növelése az orvos megítélése alapján; az egyidejűleg adott transzfúzióval nem zárható ki a Hb növekedésének veszélye a célzott küszöbérték fölé.

Ha a beteg nem reagál (azaz transzfúziós függetlenség), akkor a dózist egy dózisszinttel növelni kell (lásd 2. táblázat).

- Transzfúzió-dependens β -thalassaemia*

Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak, amely a meghatározás szerint a vvt-transzfúziós terhelésében legalább egy harmaddal történő csökkenést jelent ≥ 2 egymást követő, 1 mg/ttkg-os kezdő adag után (6 hét alatt), az adagot 1,25 mg/ttkg-ra kell növelni. Az adagot nem szabad a 3 hetente beadott 1,25 mg/ttkg maximális adag fölé növelni.

Ha a beteg nem reagál (ha a vvt-transzfúziós terhelés újra növekszik a kezdeti reagálás után), akkor a dózist egy dózisszinttel növelni kell (lásd 3. táblázat).

- Nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia*

Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak, vagy a válasz nem maradt fenn, ami a meghatározás szerint azt jelenti, hogy ≥ 2 egymást követő azonos dózisszintű Reblozyl adag után (6 hét alatt) (transzfúzió nélkül, azaz legalább 3 héttel az utolsó transzfúzió után) a Hb-érték nem emelkedik ≥ 1 g/dl-rel a kiindulási értékhez képest, a dózist egy dózisszinttel növelni kell (lásd a 3. táblázatot). A dózis nem haladhatja meg a 3 hetente alkalmazott 1,25 mg/ttkg-os maximális dózist.

Emelés a következő dózisszintre

Az alábbiakban a következő dózisszintre történő emeléseket mutatjuk be az egyes dózisok szerint.

2. táblázat: Dózisemelés a következő dózisszintre MDS esetén

Jelenlegi dózis	Megemelt dózis
0,8 mg/ttkg	1 mg/ttkg
1 mg/ttkg	1,33 mg/ttkg
1,33 mg/ttkg	1,75 mg/ttkg

3. táblázat: Dózisemelés a következő dózisszintre β -thalassaemia esetén

Jelenlegi dózis	Megemelt dózis
0,6 mg/ttkg*	0,8 mg/ttkg
0,8 mg/ttkg	1 mg/ttkg
1 mg/ttkg	1,25 mg/ttkg

* Csak a nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia esetén alkalmazható.

A dózis csökkentése és késleltetése

Ha a Hb-szint 3 hét alatt transzfúzió nélkül több mint 2 g/dl-rel nő az előző dózis mellett mért Hb-értékhez viszonyítva, akkor a Reblozyl adagját egy dózisszinttel csökkenteni kell.

Ha a Hb ≥ 12 g/dl transzfúzió nélkül legalább 3 hétig, akkor az adagot késleltetni kell, amíg a Hb ≤ 110 g/l nem lesz. Ha egyidejűleg gyorsan emelkedik a Hb az előző dózis mellett mért Hb-értékhez képest (>2 g/dl 3 héten belül, transzfúzió nélkül), akkor az adag késleltetése után mérlegelni kell az adag csökkentését egy dózisszinttel.

Az adagot nem szabad 0,8 mg/ttkg alá csökkenteni (MDS és transzfúzió-dependens β -thalassaemia esetén), illetve 0,6 mg/ttkg alá (nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia esetén).

Az alábbiakban a luszpatercept-kezelés alatti csökkentett dózisokat mutatjuk be.

4. táblázat: Csökkentett dózisok MDS esetén

Jelenlegi adag	Csökkentett dózis
1,75 mg/ttkg	1,33 mg/ttkg
1,33 mg/ttkg	1 mg/ttkg
1 mg/ttkg	0,8 mg/ttkg

5. táblázat: Dóziscsökkentések β -thalassaemia esetén

Jelenlegi adag	Csökkentett dózis
1,25 mg/ttkg	1 mg/ttkg
1 mg/ttkg	0,8 mg/ttkg
0,8 mg/ttkg	0,6 mg/ttkg*

* Csak a nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia esetén alkalmazható.

Dózismódosítás mellékhatás miatt

A luszpatercept-kezeléssel összefüggő mellékhatások esetén szükségessé váló, az adagolás megszakítására vagy csökkentésére vonatkozó utasításokat a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat: Dózismódosítással kapcsolatos utasítások

Kezeléssel összefüggő mellékhatások*	Adagolási utasítások
2. fokozatú mellékhatások (lásd 4.8 pont), ideértve a 2. fokozatú hypertóniát (lásd 4.4 és 4.8 pont)	- a kezelést meg kell szakítani - kezdje újra az előző dózissal, ha a mellékhatás javult vagy visszatért a kiindulási értékre
≥ 3 . fokozatú hypertónia (lásd 4.4 és 4.8 pont)	- a kezelést meg kell szakítani - kezdje újra csökkentett dózissal, miután a vérnyomást sikerült beállítani a dóziscsökkentési útmutató szerint

Kezeléssel összefüggő mellékhatások*	Adagolási utasítások
Egyéb tartósan fennálló, ≥ 3 . fokozatú mellékhatások (lásd 4.8 pont)	- a kezelést meg kell szakítani - kezdje újra az előző dózissal vagy csökkentett dózissal, ha a mellékhatás javult vagy visszatért a kiindulási értékre a dóziscsökkentési útmutató szerint
Súlyos szövődményeket okozó extramedullaris haemopoiesis (EMH) terimék (lásd 4.4 és 4.8 pont)	a kezelést abba kell hagyni

* 1. fokozat: enyhe; 2. fokozat: közepes; 3. fokozat: súlyos; és 4. fokozat: életveszélyes.

Kihagyott adagok

Ha az ütemezett kezelés beadása elmarad vagy késik, akkor a betegnek a lehető leghamarabb be kell adni a Reblozyl injekciót, és az adagolást az előírtak szerint kell folytatni, az adagok között legalább 3 hét szünettel.

A kezelésre nem reagáló betegek

Ha a betegek nem reagálnak a Reblozyl kezelésre, akkor értékelni kell az ok-okozati tényezőket (például vérzéses esemény). Ha a hematológiai válasz elvesztésének tipikus okait kizárták, akkor mérlegelni kell a dózis növelését a fent leírtak szerint, az adott indikáció esetében (lásd 2. táblázat és 3. táblázat).

A kezelés abbahagyása

A Reblozyl-kezelést abba kell hagyni, ha a betegek 9 hetes, maximális dózisszinten történő kezelés (3 adag) után nem tapasztalják a transzfúziós terhelés csökkenését (transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegeknél), illetve a Hb-érték transzfúzió nélküli emelkedését a kiindulási szinthez képest (nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegeknél) vagy a transzfúziós teher csökkenését, beleértve azt is, hogy nincs növekedés a kiindulási Hb-értékhez képest (MDS-ben szenvedő betegeknél), ha nem találnak alternatív magyarázatot a válasz hiányára (például vérzés, műtét, más egyidejűleg fennálló betegségek), vagy ha bármikor elfogadhatatlan toxicitás fordul elő.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a Reblozyl kezdő adagjának módosítása (lásd 5.2 pont). 60 éves vagy annál idősebb, β -thalassaemiás betegeknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás

A kezdő adag módosítása nem szükséges azoknál a betegeknél, akiknél az összbilirubin (BIL) szint magasabb a normál érték felső határánál (upper limit of normal, ULN) és/vagy a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT) szint $< 3 \times \text{ULN}$ (lásd 5.2 pont).

Adatok hiánya miatt nem adható konkrét adagolási javaslat a GPT/ALAT vagy GOT/ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ vagy májkárosodott CTCAE ≥ 3 fokozatú betegek számára (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (egyéni becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR] 30-89 ml/perc).

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (egyéni eGFR < 30 ml/perc) specifikus adagolási javaslat nem adható klinikai adatok hiányában (lásd 5.2 pont). A kiinduláskor vesekárosodásban szenvedő betegeknél magasabb expozíciót figyeltek meg (lásd 5.2 pont).

Következésképpen, ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell a mellékhatások szempontjából és a dózisokat ennek megfelelően kell módosítani (lásd 6. táblázat).

Gyermekek és serdülők

A Reblozylnak gyermekeknél és serdülőknél myelodysplasiás szindrómák javallata esetén, valamint a 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél β -thalassaemiában nincs releváns alkalmazása. A Reblozyl biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél idősebb és 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták β -thalassaemiában. A nem klinikai adatokat lásd az 5.3 pontban.

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.

Feloldás után a Reblozyl oldatot subcutan kell befecskendezni a felkarba, a combba vagy a hasba. Ki kell számolni a beteg számára szükséges feloldott oldat pontos térfogatát, és azt lassan kell felszívni az egyadagos injekciós üveg(ek)ből egy fecskendőbe.

A gyógyszer ajánlott maximális térfogata az injekció minden beadásának helyén 1,2 ml. Ha több mint 1,2 ml szükséges, a teljes térfogatot külön-külön, hasonló térfogatú injekciókra kell felosztani, és külön helyekre kell beadni, azonos anatómiai helyeken, csak a test ellentétes oldalain.

Ha több injekcióra van szükség, minden egyes subcutan injekcióhoz új fecskendőt és tűt kell használni. Legfeljebb egy adag adható be egy injekciós üvegből.

Ha a Reblozyl oldatot feloldás után hűtötték, akkor azt az injekció beadása előtt 15-30 perccel ki kell venni a hűtőből, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen fel. Ez csökkenti az injekció okozta kellemetlenséget.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).
- EMH-terime növekedését kontrolláló kezelést kapó betegek (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Thromboemboliás események

A β -thalassaemiában szenvedő betegeknél a pivotális vizsgálat kettős vak fázisában a luszpatercepttel kezelt, transzfúzió-dependens betegek 3,6%-ánál (8/223), és a pivotális vizsgálat nyílt fázisában a nem transzfúzió-dependens betegek 0,7%-ánál (1/134) jelentettek tromboemboliás eseményeket (TEE). A jelentett TEE-k között szerepelt a mélyvénás thrombosis (MVT), a portális véna thrombosisa, a tüdőembolia, az ischémias stroke és a superficialis thrombophlebitis (lásd 4.8 pont). Az összes, TEE-ben szenvedő beteg lépét eltávolították és legalább egy másik, a TEE kialakulására jellemző kockázati tényezővel rendelkeztek (például korábbi thrombosis vagy hormonpótló terápia egyidejű alkalmazása). A TEE előfordulása nem volt összefüggésben a megnövekedett Hb-szintekkel. A luszpatercepttel történő kezelés potenciális előnyeit mérlegelni kell a TEE-k lehetséges kockázatával szemben a β -thalassaemiában szenvedő, lépeltávolításon átesett betegek esetében, akiknél a TEE kialakulásának egyéb kockázati tényezői is fennállnak. Az érvényben lévő klinikai

irányelveknek megfelelően thromboprofilaxist kell mérlegelni magasabb kockázatú β -thalassaemiás betegek esetében.

MDS-ben szenvedő betegeknél a luszpatercept-kezelésben részesülő betegek 3,9%-ánál (13/335) jelentettek TEE-t. A betegek 1,2%-ánál (4/335) a jelentett TEE-k közé tartozott az agyi ischaemia és a cerebrovascularis esemény. Az összes TEE a jelentős kockázati tényezőkkel (pitvarfibrilláció, stroke vagy szívelégtelenség és perifériás érbetegség) rendelkező betegeknél fordult elő, és nem volt összefüggésben az emelkedett Hb-szinttel, a vérelemzésekkel vagy a magas vérnyomással.

Extramedullaris haemopoiesis terimék

A transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegeknél a pivotális vizsgálatban és a hosszú távú utánkötés vizsgálatban a luszpatercepttel kezelt betegek 3,2%-ánál (10/315) figyeltek meg extramedullaris haemopoiesis (EMH) terimét. EMH-terime miatti gerincvelő-kompresszió tünetei a luszpatercepttel kezelt betegek 1,9%-ánál (6/315) jelentkeztek (lásd 4.8 pont).

Nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegeknél a pivotális vizsgálatban a luszpatercepttel kezelt betegek 6,3%-ánál (6/96) figyeltek meg extramedullaris haematopoieticus (EMH) terimét. EMH-terime miatti gerincvelő-kompresszió tünetei a luszpatercepttel kezelt betegek 1%-ánál (1/96) jelentkeztek. A vizsgálat nyílt szakasza során 2 további betegnél figyeltek meg EMH-terimét, azaz összesen 8/134 betegnél (6%) (lásd 4.8 pont).

Az EMH-terimével diagnosztizált betegeknél a terimék rosszabbodhatnak, és szövődmények jelentkezhetnek a kezelés során. A tünetek az anatómiai elhelyezkedéstől függően változók lehetnek. A betegeknél a kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt monitorozni kell az EMH-terime miatt fellépő tüneteket és szövődményeket, és azokat a klinikai irányelveknek megfelelően kezelni kell. A luszpatercepttel végzett kezelést EMH-terime miatt kialakuló súlyos szövődmények esetén abba kell hagyni.

Emelkedett vérnyomás

MDS és β -thalassaemia pivotális vizsgálataiban a luszpatercepttel kezelt betegek szisztolés és diasztolés vérnyomása átlagosan legfeljebb 5 Hgmm-rel emelkedett a kiindulási értékhez képest (lásd a 4.8 pontot).

A hypertonia gyakoribb előfordulását figyelték meg a kezelés első 12 hónapjában a luszpatercepttel kezelt nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegeknél (lásd 4.8 pont).

A kezelés csak akkor kezdhető el, ha a vérnyomás megfelelően kontrollált. A vérnyomást a luszpatercept minden alkalmazása előtt ellenőrizni kell. Előfordulhat, hogy a luszpatercept dózisát módosítani kell, vagy késleltetni kell a beadását, és a betegeket az érvényben lévő klinikai irányelveknek megfelelően kezelni kell a hypertonia miatt (lásd 6. táblázat a 4.2 pontban). A Reblozyl-kezelés lehetséges előnyeit újra kell értékelni tartósan fennálló hypertonia vagy a már meglévő hypertonia súlyosbodása esetén.

Traumás törés

A luszpatercepttel kezelt transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 0,4%-ánál (223 beteg közül 1-nél) traumás törést figyeltek meg.

A luszpatercepttel kezelt nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 8,3%-ánál (96 beteg közül 8-nál) traumás törést figyeltek meg. A betegeket tájékoztatni kell a traumás törés kockázatáról.

Segédanyagok

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Poliszorbát 80 tartalom

A készítmény 0,1 mg poliszorbátot 80 tartalmaz 25 mg/injekciós üvegenként vagy 0,3 mg poliszorbátot 80 75 mg/injekciós üvegenként, amely 0,2 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbát allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Tervezett klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A vas kelátképző szereinek egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a luszpatercept farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Reblozyl-kezelés alatt és legalább 3 hónapig az utolsó dózist követően. A Reblozyl-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni fogamzóképes nők esetében, és át kell adni nekik a betegkártyát.

Terhesség

A Reblozyl-kezelést nem szabad elkezdni terhes nők esetében (lásd 4.3 pont).

A Reblozyl terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Reblozyl alkalmazása nem javasolt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Ha egy beteg teherbe esik, a Reblozyl-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a luszpatercept vagy a luszpatercept metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A luszpaterceptet kimutatták a szoptató patkányok tejében (lásd 5.3 pont). Az újszülöttek/csecsemők esetében a luszpatercept ismeretlen nemkívánatos hatásai miatt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel a Reblozyl-terápia alatt és az utolsó adagot követő 3 hónapig, vagy a Reblozyl-kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A luszpatercept emberi termékenységre gyakorolt hatása ismeretlen. Az állatok esetében talált eredmények alapján a luszpatercept veszélyeztetheti a nők termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Reblozyl kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A reagálási képesség ezen feladatok elvégzésekor csökkenhet a fáradtság, vertigo, szédülés vagy ájulás kockázata miatt (lásd 4.8 pont). Ezért a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak, amíg meg nem bizonyosodnak arról, hogy a kezelés befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

- *Myelodysplasiás szindrómák*

A Reblozyl-t kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek legalább 15%-ánál) a kimerültség, hasmenés, hányinger, asthenia, szédülés, perifériás oedema és

hátfájás. A leggyakrabban jelentett (a betegek legalább 2%-ánál) ≥ 3 . fokozatú mellékhatások közé tartoznak a hypertóniás események (12,5%), a syncope (3,6%), a dyspnoe (2,7%), a fáradtság (2,4%) és a thrombocytopenia (2,4%). A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások (a betegek legalább 1%-ánál) a húgyúti fertőzés (1,8%), a dyspnoe (1,5%) és a hátfájás (1,2%).

Az asthenia, a kimerültség, a hányinger, a hasmenés, a hypertonia, a dyspnoe, a szédülés és a fejfájás gyakrabban fordult elő a kezelés első 3 hónapjában.

A kezelés abbahagyása mellékhatás miatt a luszpatercepttel kezelt betegek 10,1%-ánál fordult elő. A kezelés megszakításának leggyakoribb oka a luszpatercept kezelési karon az MDS alapbetegség progressziója volt.

A luszpatercept-kezelésben részesülő betegek 24,3%-ánál halasztották el az adagolást az adagolás előtti Hb ≥ 12 g/dl szint miatt.

- *Transzfúzió-dependens β -thalassaemia*

A Reblozyl-t kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek legalább 15%-ánál) a fejfájás, a csontfájdalom és az ízületi fájdalom voltak. A leggyakrabban jelentett ≥ 3 . fokozatú mellékhatás a hyperurikaemia volt. A jelentett legsúlyosabb mellékhatások a mélyvénás thrombosis, az ischemiás stroke, a portális véna thrombosisa és a tüdőembolia thromboemboliás események voltak (lásd 4.4 pont).

A csontfájdalom, az asthenia, a kimerültség, a szédülés és a fejfájás gyakrabban fordult elő a kezelés első 3 hónapjában.

A kezelés abbahagyása mellékhatás miatt a luszpatercepttel kezelt betegek 2,6%-ánál fordult elő. A kezelés megszakítását eredményező mellékhatások a luszpatercept kezelési karon az ízületi fájdalom, a hátfájás, a csontfájdalom és a fejfájás voltak.

- *Nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia*

A Reblozyl-t kapó betegeknél a leggyakrabban (a betegek legalább 15%-ánál) jelentett mellékhatások a csontfájdalom, fejfájás, ízületi fájdalom, hátfájás, prehypertonia és hypertonia voltak. A leggyakrabban jelentett ≥ 3 . fokozatú és (a betegek legalább 2%-ánál) jelentett legsúlyosabb mellékhatás a traumás törés volt. EMH-terimék okozta gerincvelő-kompresszió a betegek 1%-ánál fordult elő.

Csontfájdalom, hátfájás, felső légúti fertőzés, ízületi fájdalom, fejfájás és prehypertonia gyakrabban fordult elő a kezelés első 3 hónapjában.

A gyógyszer-mellékhatások többsége nem volt súlyos, és nem volt szükség emiatt a kezelés megszakítására. Mellékhatás miatt a kezelést a luszpatercepttel kezelt betegek 3,1%-ánál kellett megszakítani. A kezelés megszakításához vezető mellékhatások a gerincvelő kompressziója, az extramedullaris haemopoiesis és az ízületi fájdalom voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az egyes mellékhatások legnagyobb gyakorisága, amelyet megfigyeltek és jelentettek a betegeknél az MDS és a β -thalassaemia pivotális vizsgálataiban és a hosszú távú utánpótlásos vizsgálatban az alábbi, 7. táblázatban láthatóak. A mellékhatásokat az alábbiakban szervrendszeri osztályok és az előnyben részesített kifejezés szerint soroljuk fel. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ -< $1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ -< $1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ -< $1/1000$), nagyon ritka (< $1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

7. táblázat: A Reblozyl-kezelésben részesülő betegek nemkívánatos gyógyszerreakciói (adverse drug reactions, ADR) MDS és/vagy β -thalassaemia esetén a négy pivotális vizsgálatban

Szervrendszer	Előnyben részesített kifejezés	Gyakoriság (minden fokozat) az MDS esetén	Gyakoriság (minden fokozat) a β -thalassaemia esetén
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	bronchitis	Gyakori	Gyakori ^a
	húgyúti fertőzés	Nagyon gyakori	Gyakori ^a
	légúti fertőzés	Gyakori	
	felső légúti fertőzés	Gyakori	Nagyon gyakori ^a
	influenza	Gyakori	Nagyon gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	extramedullaris haematopoiesis ^{VI}	Nem ismert ^{VII}	Gyakori
	thrombocytopenia	Gyakori	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenység ^{I,VI}	Gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hyperurikaemia	Gyakori	Gyakori
	dehidratáció	Gyakori	
	étvágycsökkenés	Gyakori	
	elektrolit egyensúlyzavar ^{IX}	Nagyon gyakori	
Pszichiátriai kórképek	insomnia	Gyakori	Nagyon gyakori ^b
	szorongás	Gyakori	Gyakori
	ingerlékenység		Gyakori
	zavart tudatállapot	Gyakori	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	migrén		Gyakori ^b
	gerincvelő-kompresszió ^{VI}		Gyakori
	syncope/presyncope	Gyakori	Gyakori ^a
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	vertigo/pozicionális vertigo	Gyakori	Gyakori ^a
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	pitvarfibrilláció	Gyakori	
	szívelégtelenség	Gyakori	
Érbetegségek és tünetek	prehypertonia		Nagyon gyakori ^b
	hypertonia ^{II, VI}	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	tachycardia	Gyakori	
	thromboemboliás események ^{IV, VI}	Gyakori	Gyakori

Szervrendszer	Előnyben részesített kifejezés	Gyakoriság (minden fokozat) az MDS esetén	Gyakoriság (minden fokozat) a β -thalassaemia esetén
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	köhögés	Nagyon gyakori	
	orrvérzés	Gyakori	Gyakori ^b
	dyspnoe ^{VIII}	Nagyon gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori ^b
	hasi diszkomfort	Gyakori	
	hasmenés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori ^a
	hányinger	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	hyperhidrosis	Gyakori	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	hátfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	ízületi fájdalom ^{VI}	Gyakori	Nagyon gyakori
	csontfájdalom ^{VI}	Gyakori	Nagyon gyakori
	myalgia	Gyakori	
	izomgyengeség	Gyakori	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	proteinuria		Gyakori ^b
	albuminuria		Gyakori ^b
	vesekárosodás ^X	Gyakori	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom	Gyakori	
	influenzaszerű megbetegedés	Gyakori	
	kimerültség	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori ^a
	erőtlenség	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	az injekció beadásának helyén fellépő reakciók ^{III, VI}	Gyakori	Gyakori
	perifériás oedema	Nagyon gyakori	

Szervrendszer	Előnyben részesített kifejezés	Gyakoriság (minden fokozat) az MDS esetén	Gyakoriság (minden fokozat) a β -thalassaemia esetén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz szint	Gyakori	Gyakori ^V
	emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz szint	Gyakori	Nagyon gyakori ^V
	emelkedett szérumbilirubinszint	Gyakori	Nagyon gyakori ^V
	emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint	Gyakori	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	traumás törés ^{VI}		Gyakori ^b

A négy pivotális vizsgálat az ACE-536-MDS-001(MDS) (ESA-refrakter vagy -intoleráns MDS), az ACE-536-MDS-002, az ACE-536-B-THAL-001 (transzfúzió-dependens β -thalassaemia) és az ACE-536-B-THAL-002 (nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia).

^IA túlérzékenység magában foglalja a szemhéjoedemát, a gyógyszer-túlérzékenységet, az arc duzzanatát, a periorbitalis oedemát, az arcoedemát, az angiooedemát, az ajakduzzanatot, a gyógyszer által okozott bőrkiütést.

^{II}A hypertonia magában foglalja az esszenciális hypertóniát, a hypertóniát és a hypertóniás krízist.

^{III}Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közé tartozik az injekció helyén fellépő bőrpír, az injekció helyének viszketése, az injekció helyének duzzanata és az injekció helyén fellépő kiütés.

^{IV}A TEE-k között szerepel a mélyvénás thrombosis, a portális vénás thrombosis, az ischémiás stroke és a tüdőembolia.

^V A gyakoriság bármely fokozatú laboratóriumi értékeken alapul.

^{VI} Lásd a 4.8 pont „Kiválasztott mellékhatások leírása” című részét.

^{VII} Csak forgalomba hozatalt követően jelentették.

^{VIII} A dyspnoe magában foglalja a terheléses dyspnoét az ACE-536-MDS-002-ben.

^{IX} Az elektrolit egyensúlyzavar magában foglalja a csont-, a kalcium-, a magnézium és a foszfát-metabolizmus zavarait és az elektrolit- és folyadékgyensúly zavarokat.

^X Az ADR magában foglalja a hasonló/csoportosított kifejezéseket.

^a A transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegekkel végzett ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban megfigyelt gyógyszer-mellékhatások.

^b A nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegekkel végzett ACE-536-B-THAL-002 vizsgálatban megfigyelt gyógyszer-mellékhatások.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Csontfájdalom

Csontfájdalomról a luszpatercepttel kezelt MDS-betegek 2,4%-ánál számoltak be, és az összes esemény 1–2-es fokozatú volt.

Csontfájdalomról a luszpatercepttel kezelt transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 19,7%-ánál (placebo 8,3%) számoltak be, a legtöbb esemény (41/44) 1–2-es fokozatú, 3 esemény pedig 3-as fokozatú volt. A 44 esemény közül egy volt súlyos, és egy esemény a kezelés abbahagyását eredményezte. A csontfájdalom az első 3 hónapban volt a leggyakoribb (16,6%) a 4-6. hónappal összehasonlítva (3,7%).

Csontfájdalomról a luszpatercepttel kezelt nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 36,5%-ánál (placebo 6,1%) számoltak be, a legtöbb esemény (32/35) 1–2-es fokozatú, 3 esemény pedig 3-as fokozatú volt. Csontfájdalom miatt egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést.

Ízületi fájdalom

Ízületi fájdalomról a luszpatercepttel kezelt MDS-betegek 7,2%-ánál számoltak be, amelyek közül 0,6% volt 3-as fokozatú vagy annál súlyosabb.

Ízületi fájdalomról a luszpatercepttel kezelt transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 19,3%-ánál (placebo 11,9%) számoltak be, ami 2 betegnél (0,9%) eredményezte a kezelés abbahagyását.

Ízületi fájdalomról a luszpatercepttel kezelt nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 29,2%-ánál (placebo 14,3%) számoltak be, a legtöbb esemény (26/28) 1–2-es fokozatú, 2 esemény pedig 3-as fokozatú volt. Az ízületi fájdalom 1 betegnél (1%) a kezelés abbahagyását eredményezte.

Hypertonia

A luszpatercepttel kezelt MDS- és β -thalassaemiás betegeknél a szisztolés és a diasztolés vérnyomás átlagos emelkedése legfeljebb 5 Hgmm volt a kiindulási értékhez képest, amit a placebo-t kapó betegek esetében nem figyeltek meg.

Hypertoniás eseményekről a luszpatercepttel kezelt MDS-betegek 12,5%-ánál (placebo 9,2%), 3-as fokozatú hypertoniás eseményekről a 335 luszpatercepttel kezelt beteg közül 25-nél (7,5%) számoltak be (placebo 3,9%).

Hypertoniáról a luszpatercepttel kezelt nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 19,8%-ánál (placebo 2%) számoltak be. A luszpatercepttel kezelt, transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegeknél a legtöbb esemény (16/19) 1–2-es fokozatú, 3 esemény (3,1%) pedig 3-as fokozatú volt (placebo 0%). A luszpatercepttel kezelt, nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegeknél a hypertonia incidenciájának növekedését figyelték meg az első 8-12 hónap során. Lásd 4.4 pont.

A luszpatercepttel kezelt, transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegek 8,1%-ánál (placebo 2,8%) számoltak be hypertoniáról. Lásd 4.4 pont. 3-as fokozatú hypertoniás eseményekről 4 luszpatercepttel kezelt betegnél (1,8%) számoltak be (placebo 0%).

Túlérzékenység

Túlérzékenység-típusú reakciók közé tartozott a szemhéjödéma, a gyógyszer-túlérzékenység, az arcduzzadás, a periorbitalis oedema, az arcoedema, az angiooedema, az ajakduzzanat és a gyógyszer által okozott bőrkiütés.

Túlérzékenységi reakciókat az MDS-ben szenvedő betegek 4,6%-ánál (placebo 2,6%) jelentettek, amelyek közül a luszpatercepttel kezelt betegeknél az összes esemény 1–2-es fokozatú volt.

Arcödéma a luszpatercepttel kezelt, nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegek 3,1%-ánál fordult elő (placebo 0%).

Túlérzékenységi reakciókat a luszpatercepttel kezelt, transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegek 4,5%-ánál (placebo 1,8%) jelentettek, amelyek közül az összes esemény 1–2-es fokozatú volt. Túlérzékenység miatt 1 beteg (0,4%) hagyta abba a kezelést.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közé tartozott az injekció beadási helyén fellépő bőrpír, viszketés, duzzanat és bőrkiütés.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat az MDS-ben szenvedő betegek 3,6%-ánál jelentettek.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 2,2%-ánál (placebo 1,8%) jelentettek, amelyek közül az összes esemény 1. fokozatú volt, és egyik sem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 5,2%-ánál (placebo 0%) jelentettek, amelyek közül az összes esemény 1. fokozatú volt, és egyik sem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Thromboemboliás események

A TEE-k közé tartozott a mélyvénás thrombosis, a portális vénás thrombosis, az ischemiás stroke és a tüdőembolia.

TEE-ket az MDS-ben szenvedő betegek 3,9%-ánál (placebo 3,9%) jelentettek. A jelentett TEE-k közé tartozott az agyi ischaemia és a stroke a betegek 1,2%-ánál. Az összes TEE a jelentős kockázati tényezőkkel (pitvarfibrilláció, stroke vagy szívelégtelenség és perifériás érbetegség) rendelkező betegeknél fordult elő, és nem volt összefüggésben az emelkedett Hb-szinttel, a vérlemezkeszámmal vagy a magas vérnyomással. Lásd 4.4 pont.

TEE-k a luszpatercept-kezelésben részesülő transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek 3,6%-ánál fordultak elő (placebo 0,9%).

A pivotális vizsgálat nyílt fázisában nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiában TEE (superficialis thrombophlebitis) a betegek 0,7%-ánál fordult elő.

Minden TEE-eseményt olyan betegeknél jelentettek, akik lépeltávolításon estek át, és akiknél legalább egy másik kockázati tényező is fennállt. Lásd 4.4 pont.

Extramedullaris haemopoiesis terimék

EMH-terime a 315 luszpatercepttel kezelt, transzfúzió-dependens β -thalassaemiás beteg közül 10 esetben (3,2%) fordult elő (placebo 0%). Az EMH-terimék öt esetben 1-2., 4 esetben 3. és 1 esetben 4. fokozatúak voltak. EMH-terime miatt három beteg hagyta abba a kezelést. Lásd 4.4 pont.

EMH-terime a 96 luszpatercepttel kezelt, nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás beteg közül 6 esetben (6,3%) fordult elő (placebo 2%). Az EMH-terimék a legtöbb esetben (5/6) 2. fokozatúak, 1 betegnél 1. fokozatúak voltak. EMH-terime miatt egy beteg hagyta abba a kezelést. A vizsgálat nyílt szakasza alatt 2 további betegnél figyeltek meg EMH-terimét, azaz összesen 8/134 betegnél (6%). Az EMH-terimék a legtöbb esetben (7/8) 1-2. fokozatúak és standard klinikai ellátás segítségével kezelhetőek voltak. A 8 beteg közül 6 esetében folytatták a luszpatercept-kezelést az esemény bekövetkezése után. Lásd 4.4 pont.

EMH-terimék hosszabb időtartamú (azaz legalább 96 hetes) luszpatercept-kezelés után is előfordulhatnak.

Gerincvelő-kompresszió

EMH-terime miatti gerincvelő-kompresszió vagy tünet a 315 luszpatercepttel kezelt, transzfúzió-dependens β -thalassaemiás beteg közül 6 esetben (1,9%) fordult elő (placebo 0%). A kezelést négy beteg hagyta abba 3. vagy magasabb fokozatú gerincvelő-kompresszió tünet miatt.

EMH-terime miatti gerincvelő-kompresszió a 96 luszpatercepttel kezelt, nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás, korábban EMH-terimével diagnosztizált beteg közül 1 esetben (1%) fordult elő (placebo 0%). Ez a beteg 4. fokozatú gerincvelő-kompresszió miatt abbahagyta a kezelést. Lásd 4.4. pont.

Traumás törés

Traumás törés 1 luszpatercepttel kezelt, transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegnél (0,4%) fordult elő (placebo 0%).

Traumás törés 8 (8,3%) luszpatercepttel kezelt nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegnél (placebo 2%) fordult elő, amelyek közül 4 (4,2%) luszpatercepttel kezelt betegnél és 1 (2%) placebót kapó betegnél jelentettek ≥ 3 . fokozatú eseményeket.

Immunogenitás

MDS-ben végzett klinikai vizsgálatok során 395 olyan luszpatercepttel kezelt MDS-betegnél, akik luszpatercept elleni antitestek jelenlétére értékelhetők voltak, azt tapasztalták, hogy 36 (9,1%) beteg pozitívnak bizonyult a kezelés során előforduló luszpatercept elleni antitestekre, ideértve 18 (4,6%) olyan beteget is, akiknek neutralizáló antitestjeik voltak luszpatercept ellen.

A transzfúzió-dependens és nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiában végzett klinikai vizsgálatok során 380 luszpatercepttel kezelt β -thalassaemiás betegnél értékelték a luszpatercept elleni antitestek jelenlétét és azt tapasztalták, hogy 7 (1,84%) beteg pozitívnak bizonyult a kezelés során előforduló luszpatercept elleni antitestekre, ideértve 5 (1,3%) beteget, akiknek neutralizáló antitestjeik voltak a luszpatercept ellen.

A luszpatercept szérumkoncentrációja hajlamos volt csökkenni a luszpatercept elleni antitestek jelenlétében. Nem jelentettek súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat a luszpatercept elleni antitestekkel rendelkező betegek esetében. Nem volt összefüggés a túlérzékenység-típusú reakciók vagy az injekció beadási helyén fellépő reakciók és a luszpatercept elleni antitestek jelenléte között. Azokkal a betegekkel összehasonlítva, akik nem rendelkeztek luszpatercept elleni antitestekkel a TD-MDS összesített csoportban, a kezelés során keletkezett luszpatercept elleni antitestekkel rendelkező betegek nagyobb valószínűséggel számoltak be a kezelés során kialakuló súlyos nemkívánatos eseményről (69,4% [25/36] a luszpatercept elleni antitestekre pozitív vs 45,7% [164/359] a luszpatercept elleni antitestekre negatív betegeknél) vagy 3-as vagy 4-es fokozatú, kezelés során kialakuló nemkívánatos eseményről (77,8% [28/36] a luszpatercept elleni antitestekre pozitív vs 56,8% [204/359] a luszpatercept elleni antitestekre negatív betegeknél).

Egyéb speciális betegpopulációk

MDS-ben szenvedő betegek gyűrűs sideroblasztok nélkül (RS-)

A gyűrűs sideroblasztokkal rendelkező (RS+) betegekhez képest az RS- betegek nagyobb valószínűséggel tapasztalnak súlyos mellékhatásokat, a kezelés során kialakuló 5-ös fokozatú nemkívánatos eseményeket, vagy a gyógyszer abbahagyásához vagy a dózis csökkentéséhez vezető nemkívánatos eseményeket. Az ACE-536-MDS-002 vizsgálatban az RS- betegeknél mindkét kezelési karon magasabb volt bizonyos mellékhatások előfordulási gyakorisága, mint az RS+ betegeknél. A luszpatercept-kar RS alcsoportjainak összehasonlításakor asthenia, hányinger, hányás, dyspnoe, köhögés, thromboemboliás események, emelkedett alanin-aminotranszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz és thrombocytopenia gyakrabban fordult elő az RS- alcsoportban.

Nem mutált SF3B1 mutációs státuszú MDS-ben szenvedő betegek

A mutált SF3B1 mutációs státuszú betegekhez képest a nem mutált SF3B1 mutációs státuszú betegek nagyobb valószínűséggel tapasztalnak 3-as vagy 4-es fokozatú, kezelés során kialakuló nemkívánatos eseményeket, súlyos mellékhatásokat, a kezelés során kialakuló 5-ös fokozatú nemkívánatos eseményeket, a gyógyszer abbahagyásához, a dózis csökkentéséhez vagy az adagolás megszakításához vezető nemkívánatos eseményeket. A luszpatercept ismert mellékhatásai, amelyek gyakorisága $\geq 3\%$ -kal magasabb volt a nem mutált SF3B1 luszpatercept-kar alcsoportban, többek között a következők voltak: hányás, dyspnoe és hypertonia.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. Függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A luszpatercept túlادagolásakor a Hb-értékek a kívánt szint fölé emelkedhetnek. Túlادagolás esetén a luszpatercept-kezelést addig kell késleltetni, amíg a Hb ≤ 110 g/l nem lesz.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérszegénység elleni szerek, egyéb vérszegénység elleni készítmények, ATC-kód: B03XA06

Hatásmechanizmus

A luszpatercept, egy eritroidérlelő szer, egy rekombináns fúziós fehérje, amely megköti a kiválasztott transzformáló növekedési faktor- β (transforming growth factor- β , TGF- β) szupercsalád ligandumokat. A specifikus endogén ligandumokhoz (például GDF-11, aktivin B) kötődve a luszpatercept gátolja az Smad2/3 jelátvitelt, és az eritroid éréséhez vezet a késői stádiumú eritroid prekursorok (normoblasztok) expansziójával és differenciálásával a csontvelőben, ez által helyreállítva a hatékony erythropoiesist. Az Smad2/3 jelátvitel rendkívül magas azokban a betegségmodellekben, amelyeket hatástalan eritropoezis jellemez, azaz az MDS és a β -thalassaemia esetén, valamint az MDS-betegek csontvelőjében.

Szomatikus mutációk MDS-ben szenvedő betegeknél

A luszpatercept klinikailag előnyösnek és kedvezőbbnek bizonyult az alfa-epoetinnel szemben több olyan genomikus mutáció esetében, amelyek gyakran megfigyelhetők az alacsonyabb kockázatú MDS-ben, kivéve a CBL génmutációkat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

- *Myelodysplasiás szindrómák*

A luszpatercept hatásosságát és biztonságosságát a III. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt, aktív kontrollos, a luszpaterceptet alfa-epoetinnel összehasonlító COMMANDS vizsgálatban (ACE-536-MDS-002) értékelték az International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) [átdolgozott Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer] szerint minősített nagyon alacsony, alacsony vagy közepes kockázatú MDS miatti anémiában szenvedő betegeknél, vagy myelodysplasiás/myeloproliferatív, gyűrűs sideroblasztokkal és thrombocytosissal társuló daganatban szenvedő betegeknél (MDS/MPN RS-T) olyan ESA-naiv, 500 E/l alatti endogén sEPO-szinttel rendelkező betegek esetén, akik vörösvértest-transzfúziót igényeltek. A beválasztáshoz a betegeknél a randomizációt közvetlenül megelőző legalább 8 héten keresztül 2-6 vörösvértest egység/8 hét transzfúzióját kellett igazoltan kapniuk. Az 5q (del5q) MDS delécióval rendelkező betegeket kizárták a vizsgálatból.

A betegeket legalább 24 hétig kezelték, kivéve, ha elfogadhatatlan toxicitást tapasztaltak, visszavonták a beleegyezésüket, vagy megfeleltek a kezelés abbahagyására vonatkozó egyéb kritériumoknak. A kezelést a 24. héten túl is folytatták klinikai előny (definíció szerint a transzfúzió legalább 2 pRBC egység/8 héttel történő csökkenése a kiindulási értékhez képest) és a betegség progressziójának hiánya esetén. Ezen értékelések eredménye alapján a betegek vagy abbahagyták a kezelést és beléptek a kezelés utáni utánkövetési időszakba, vagy folytatták a nyílt elrendezésű kezelést (luszpatercepttel vagy alfa-epoetinnel), amíg a fenti kritériumok

továbbra is fennálltak, vagy amíg a beteg elfogadhatatlan toxicitást nem tapasztalt, visszavonta a beleegyező nyilatkozatot, vagy teljesített bármely más abbahagyási kritériumot.

Összesen 363 beteget randomizáltak subcutan 3 hetente alkalmazott 1 mg/kg dózisú luszpatercept (n=182) vagy heti 450 E/kg dózisú alfa-epoetin (n=181) kezelésre. A randomizációt a vörösvértest-transzfúziós terhelés, az RS-státusz és a kiindulási endogén szérumszint szerint rétegezték. A luszpatercept esetében két dózisszintemelést engedélyeztek (1,33 mg/kg-ra és 1,75 mg/kg-ra). A dózisokat fenntartották, majd csökkentették mellékhatások esetén, illetve akkor, ha a hemoglobinszint ≥ 2 g/dl-rel emelkedett az előző ciklushoz képest, és fenntartották, ha az adagolás előtti hemoglobinszint ≥ 12 g/dl volt. Minden beteg a legjobb támogató ellátásban részesült, amely magában foglalta a vörösvértest-transzfúziót, az antibiotikum-, vírus- és gombaellenes terápiát, valamint szükség szerint a nutricionális támogatást. A legjobb támogató kezelés (BSC, best supportive care) ebben a vizsgálatban kizárta az ESA-k vizsgálati kezelésén kívüli alkalmazását. Az ACE-536-MDS-002 klinikai vizsgálatban az MDS-ben szenvedő betegek fontosabb kiindulási betegségjellemzőit a 8. táblázat mutatja be.

8. táblázat: Kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők az MDS-ben szenvedő betegeknél az ACE-536-MDS-002 vizsgálatban

	Luszpatercept (n=182)	Epoetin-alfa (n=181)
Demográfiai adatok		
Kor^a (év)		
Medián (min, max)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Korosztályok, n (%)		
≤ 64 év	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 év	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Nem, n (%)		
Férfi	109 (59,9)	92 (50,8)
Nő	73 (40,1)	89 (49,2)
Rassz, n (%)		
Ázsiai	19 (10,4)	25 (13,8)
Fekete	2 (1,1)	0
Fehér	146 (80,2)	143 (79)
Nem gyűjtötték vagy jelentették	15 (8,2)	13 (7,2)
Betegségjellemzők		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Medián (min, max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Az eredeti MDS diagnózis óta eltelt idő (hónap)^c		
Medián	7,97	5,13
Szérumszint EPO (U/l) kategóriák, n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Medián szérumszint EPO	77,245	85,370
Szérumszint ferritin (µg/l)		
Medián (min, max)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Kiindulási transzfúziós teher / 8 hét^e (pRBC egységek), n (%)		
< 4 egység	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 egység	64 (35,2)	70 (38,7)

	Luszpatercept t (n=182)	Epoetin-alfa (n=181)
WHO 2016 szerinti MDS osztályozás a kiinduláskor, n (%)		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Hiányzik	0	1 (0,6)
IPSS-R osztályozású kockázati kategória, n (%)		
Nagyon alacsony	16 (8,8)	17 (9,4)
Alacsony	130 (71,4)	133 (73,5)
Közepes	34 (18,7)	29 (16,0)
Egyéb / hiányzik	2 (1,1)	2 (1,1)
Gyűrűs sideroblaszt státusz (WHO kritériumok szerint), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Hiányzik	0	1 (0,6)
<i>SF3B1</i> mutációs státusz, n (%)		
Mutált	114 (62,6)	101 (55,8)
Nem mutált	65 (35,7)	72 (39,8)
Hiányzik	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobin; IPSSR = átdolgozott Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer (International Prognostic Scoring System-Revised); MDS-SLD = MDS egyvonalas dysplasiával; MDS-MLD = MDS többvonalas dysplasiával; MDS-RS-SLD = MDS gyűrűs sideroblasztokkal és egyvonalas dysplasiával; MDS-RS-MLD = MDS gyűrűs sideroblasztokkal és többvonalas dysplasiával; MDS/MPN-RS-T = myelodysplasiás/myeloproliferatív daganatok gyűrűs sideroblasztokkal és thrombocytosissal; RS+ = gyűrűs sideroblasztokkal; RS- = gyűrűs sideroblasztok nélkül; *SF3B1* = splicing faktor 3B alegység 1A MDS mutáció

^a Az életkort a tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozat aláírásának dátuma alapján számolták ki.

^b A 14/3 nap szabály alkalmazása után (csak a transzfúzió után legalább 14 nappal mért Hb-értékek használhatók, kivéve, ha a Hb-értékelést követő 3 napon belül újabb transzfúzióra kerül sor. Ha a Hb-értékelést követő 3 napon belül transzfúzióra kerül sor, akkor ezt a Hb-értéket kell használni annak ellenére, hogy az előző transzfúzió után kevesebb, mint 14 nappal történt) a kiindulási Hb-érték (hatásosság) definíció szerint a központi vagy helyi laboratórium által mért legalacsonyabb Hb-érték, vagy a transzfúziós nyilvántartásokból származó, transzfúzió előtti Hb, amit a vizsgálati készítmény első dózisát megelőző 35 napon belül mértek, amennyiben rendelkezésre állt.

^c Az eredeti diagnózis dátumától a tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozat dátumáig eltelt hónapok száma.

^d A kiindulási EPO-t a vizsgálati készítmény első dózisát megelőző 35 napon belüli legmagasabb EPO-értékként határozták meg.

^e A randomizálást megelőző 8 hét során gyűjtött adatok.

A hatásossági eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze.

9. táblázat: Hatásossági eredmények MDS-ben szenvedő betegeknél az ACE-536-MDS-002 vizsgálatban

Végpont	Luszipatercept (n=182)	Epoetin-alfa (n=181)
Elsődleges végpont		
• RBC-TI 12 héten keresztül a kapcsolódó egyidejű átlagos ≥ 1,5 g/dl-es Hb-növekedéssel (1-24. hét)		
A válaszadók száma (válaszadási arány %) (95%-os CI)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Gyakori kockázati különbség (95%-os CI) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-érték	< 0,0001	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Másodlagos végpontok		
• HI-E per IWG ≥ 8 hét (1-24. hét)^b		
A válaszadók száma (válaszadási arány %) (67,2; 80,4)	(95%-os CI) 96 (53,0)	135 (74,2) (45,5; 60,5)
Gyakori kockázati különbség (95%-os CI) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-érték	< 0,0001	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI 24 héten keresztül (1-24 hét)		
A válaszadók száma (válaszadási arány %) (95%-os CI)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Gyakori kockázati különbség (95%-os CI) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-érték	0,0003	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI ≥ 24 héten keresztül (1-48 hét)		
A válaszadók száma (válaszadási arány %) (95%-os CI)	163 99 (60,7) (52,8; 68,3)	167 66 (39,5) (32,1; 47,4)
Gyakori kockázati különbség (95%-os CI) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-érték	p < 0,0001 ^c	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = hemoglobin; RBC = vörösvértest-transzfúzió

^a Kiindulási vvt-transzfúziós terhelés (< 4 , ≥ 4 pRBC egység), RS-státusz (RS+, RS-) és sEPO-szint (≤ 200 , > 200 U/l) szerint rétegzett CMH-teszt alapján. Egyoldalas p-érték van feltüntetve.

^b HI-E = hematológiai javulás – eritroid. A 2006. évi Nemzetközi Munkacsoport (International Working Group, IWG) által felállított kritériumok szerint a HI-E kritériumoknak megfelelő betegek aránya fennmaradt egy egymást követő 56 napos időszak alatt a megadott kezelési időszakban. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási vvt-transzfúziós terhelés ≥ 4 egység/8 hét volt, a HI-E-t úgy definiálták, mint a vvt-transzfúzió legalább 4 egység/8 hét csökkenését. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási vvt-transzfúziós terhelés < 4 egység/8 hét volt, a HI-E-t úgy definiálták, mint ≥ 15 g/l-es átlagos Hb-növekedést 8 hétig, vvt-transzfúzió nélkül.

^c Névleges p-érték

A luszpatercept terápiás hatása a 12 hetes vagy azt meghaladó vörösvértest-transzfúziótól független időszak elérésére és a $Hb \geq 1,5$ g/dl-es emelkedésére magasabb volt, mint az alfa-epoetiné az összes klinikailag releváns kiindulási demográfiai és a legtöbb betegségjellemző alcsoportban, kivéve a gyűrűs sideroblaszt nélküli betegeket, akiknél a luszpatercept terápiás hatása hasonló volt az alfa-epoetinéhez.

- *Myelodysplasiás szindrómák ESA-refrakter vagy -intoleráns betegeknél*

A luszpatercept hatásosságát és biztonságosságát egy III.fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (MEDALIST) (ACE-536-MDS-001) értékelték olyan anaemiás felnőtt betegeknél, akiknél vvt-transzfúzióra volt szükség (≥ 2 egység/8 hét) az IPSS-R szerint nagyon alacsony, alacsony vagy közepes kockázatú MDS miatt, akik gyűrűs sideroblasztokkal rendelkeznek ($\geq 15\%$). A del5q MDS-ben szenvedő vagy gyűrűs sideroblasztok nélküli (RS-) betegeket nem vonták be a vizsgálatba. A beválasztott betegek vagy nem reagáltak kielégítően egy előzetesen kapott ESA-ra, azaz nem voltak alkalmasak ESA-kezelésre (megállapítva, hogy 200 E/l feletti erythropoietin [EPO] szint mellett nem valószínű, hogy reagálnak az ESA-kezelésre), vagy nem tolerálták az ESA-kezelést.

Mindkét kar betegeit 24 hétig kezelték, majd folytatták a kezelést, ha klinikai előnyt mutattak és a betegségük nem progrediált. Amikor az összes beteg legalább 48 hetes kezelést kapott vagy abbahagyta a kezelést, a vizsgálat maszkolását feloldották az elemzés érdekében.

Összesen 229 beteget randomizáltak oly módon, hogy háromhetente 1 mg/ttkg luszpaterceptet ($n = 153$) vagy placebót ($n = 76$) kapjanak subcutan. A luszpatercepttel, illetve placebóval kezelt betegek közül összesen 128 (83,7%), illetve 68 (89,5%) fejezte be a 24 hetes kezelést. A luszpatercepttel, illetve placebóval kezelt betegek közül összesen 78 (51%), illetve 12 (15,8%) fejezte be a 48 hetes kezelést. A dózis titrálása 1,75 mg/ttkg-ig volt megengedett. Az adagolás késleltethető vagy csökkenthető volt a Hb-szinttől függően. Valamennyi beteg alkalmas volt a legjobb támogató kezelésre (best supportive care, BSC), amely magában foglalta szükség szerint a vvt-transzfúziókat, a vas kelátképző szereit, az antibiotikumok, vírusellenes és gombaellenes szerek alkalmazását, valamint a nutricionális támogatást. Az ACE-536-MDS-001 klinikai vizsgálatban az MDS-ben szenvedő betegek fontosabb kiindulási betegségjellemzőit a 10. táblázat mutatja be.

10. táblázat: Kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők az MDS-ben szenvedő betegeknél, akiknél az ACE-536-MDS-001 vizsgálatban a myeloblast $< 5\%$ volt

	Luszpatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Demográfiai adatok		
Kor^a (évek) Medián (min, max)	71 (40, 95)	72 (26,91)
Korosztályok, n (%)		
≤ 64 év	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 év	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Nem, n (%)		
Férfi	94 (61,4)	50 (65,8)
Női	59 (38,6)	26 (34,2)
Rassz, n (%)		
Fekete	1 (0,7)	0 (0,0)
Fehér	107 (69,9)	51 (67,1)
Nem gyűjtötték vagy jelentették	44 (28,8)	24 (31,6)
Egyéb	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luszpatercept t (n = 153)	Placebo (n = 76)
A betegség jellemzői		
Szérum EPO (E/l) kategóriák^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200–500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Hiányzik	1 (0,7)	0
Szérum ferritin (mikrogramm/l)		
Medián (min, max)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
IPSS-R besorolás kockázati kategória, n (%)		
Nagyon alacsony	18 (11,8)	6 (7,9)
Alacsony	109 (71,2)	57 (75,0)
Közepes	25 (16,3)	13 (17,1)
Egyéb	1 (0,7)	0
Kiindulási vvt-transzfúziós terhelés/8 hét^c, n (%)		
≥ 6 egység	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 és < 8 egység	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 és < 12 egység	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 egység	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 egység	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 és < 6 egység	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 egység	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dl)		
Medián (min, max)	76 (60, 100)	76 (50, 90)
SF3B1, n (%)		
Mutált	149 (92,2)	65 (85,5)
Nem mutált	12 (7,8)	10 (13,2)
Hiányzik	0	1 (1,3)

EPO = erythropoetin; Hb = hemoglobin; IPSS-R = átdolgozott Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer

^a Az életkort a tájékoztatás utáni beleegyezés aláírásának dátuma alapján számították ki.

^b A kiindulási EPO-t a legmagasabb EPO-értékként határozták meg a vizsgálati készítmény első adagjától számított 35 napon belül.

^c Randomizálás előtti 16 hét során gyűjtve.

^d A kiindulási Hb-t a vizsgálati készítmény (VK) első adagjának időpontjában vagy azelőtt mért legutolsó értékként definiáltuk. A 14/3 napos szabály alkalmazását követően a kiindulási Hb-t a VK első adagjának beadásakor vagy az azelőtti 35 napon belül mért legalacsonyabb Hb-szintként definiáltuk.

A hatásossági eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze.

11. táblázat: Hatásossági eredmények az MDS-ben szenvedő betegek esetében az ACE-536-MDS-001 vizsgálatban

Végpont	Luszpatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Elsődleges végpont		
• RBC-TI ≥ 8 hét (1 – 24 hét) A válaszadók száma (válaszadási arány %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Gyakori kockázati különbség a válaszaránynál (95%-os CI)	24,56 (14,48, 34,64)	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	5,065 (2,278, 11,259)	
p-érték ^a	< 0,0001	

Végpont	Luszpatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Másodlagos végpontok		
• RBC-TI ≥ 12 hét (1–24 hét) A válaszadók száma (válaszadási arány %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Gyakori kockázati különbség a válaszaránynál (95%-os CI)	20,00 (10,92, 29,08)	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	5,071 (2,002, 12,844)	
p-érték ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 hét (1–48 hét) A válaszadók száma (válaszadási arány %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Gyakori kockázati különbség a válaszaránynál (95%-os CI)	21,37 (11,23, 31,51)	
Esélyhányados (95%-os CI) ^a	4,045 (1,827, 8,956)	
p-érték ^a	0,0003	
Transzfúziós esemény gyakorisága^c		
• 1.–24 hét Köztes transzfúziós gyakoriság (95%-os CI)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Relatív kockázat a placebohoz képest	0,68 (0,58, 0,80)	
• 25.–48 hét Köztes transzfúziós gyakoriság (95%-os CI)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Relatív kockázat a placebohoz képest	0,72 (0,60, 0,86)	
RBC transzfúziós egységek^c		
• 1.–24 hét Kiindulási transzfúziós terhelés < 6 egység/8 hét LN átlag (SE) LN átlag 95%-os CI értéke	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
LN átlag különbség (SE) (luszpatercept vs placebo) LN átlag különbség 95%-os CI értéke	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Kiindulási transzfúziós terhelés ≥ 6 egység/8 hét LN átlag (SE) LN átlag 95%-os CI értéke	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
LN átlag különbség (SE) (luszpatercept vs placebo) LN átlag 95%-os CI értéke	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• 25.–48 hét Kiindulási transzfúziós terhelés < 6 egység/8 hét LN átlag (SE) LN átlag 95%-os CI értéke	7,5 (0,57) 6.3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
LN átlag különbség (SE) (luszpatercept vs placebo) LN átlag különbség 95%-os CI értéke	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Kiindulási transzfúziós terhelés ≥ 6 egység/8 hét LN átlag (SE) LN átlag 95%-os CI értéke	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
LN átlag különbség (SE) (luszpatercept vs placebo) LN átlag különbség 95%-os CI értéke	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: vvt-transzfúziótól független (RBC Transfusion Independent); CI: konfidenciaintervallum (confidence interval); CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a A CMH-teszt rétegezve az átlagos kiindulási transzfúziós terhelés szerint ($\geq$ 6 egység vs < 6 egység/8 hét) és a kiindulási IPSS-R pontszám (nagyon alacsony vs közepes) szerint.

^b A 25. heti betegségértékelő vizit után azok a betegek, akiknek már nem származott előnyük, abbahagyták a terápiát; a későbbi időpontban a placebót kapó betegek közül kevés szolgáltatott adatot az értékeléshez a luszpatercepttel összehasonlítva (n=12 vs. n=78).

^c Post-hoc elemzés a kiindulási számítás szerint.

A legtöbb vizsgált alcsoportban megfigyelték a luszpatercept kedvezőbb kezelési hatását a placebóval szemben ≥ 12 hét transzfúziós függetlenség alkalmazása esetén (1. és 24 hét között), beleértve a magas kiindulási endogén EPO-szinttel (200–500 E/l) rendelkező betegeket is (23,3% vs 0%, feltáró elemzés).

A > 8 egység/8 hét transzfúziós terhelésű csoport esetében csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. A > 12 egység/8 hét transzfúziós terhelésű betegek esetében biztonságosságot és hatásosságot nem állapítottak meg.

Feltáró eredmények

12. táblázat: Feltáró hatásossági eredmények az MDS-ben szenvedő betegek esetében az ACE-536-MDS-001 vizsgálatban

Végpont	Luszpatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
mHI-E^a		
• 1–24 hét		
A válaszadók száma (válaszadási arány %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95%-os CI)	(44,72, 61,05)	(5,56, 21,29)
A vvt-transzfúzió csökkenése 4 egység/8 hét értékkel, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Átlagos Hb-szintemelkedés ≥ 15 g/l 8 héten keresztül, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• 1–48 hét		
A válaszadók száma (válaszadási arány %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95%-os CI)	(50,59, 66,71)	(9,43, 27,47)
A vvt-transzfúzió csökkenése 4 egység/8 hét értékkel, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Átlagos Hb-szintemelkedés ≥ 15 g/l 8 héten keresztül, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
A szérumszint átlagának átlagos változása a kiinduláshoz képest a kiindulástól számítva (ITT-populáció)		
A 9. és 24 hét közötti átlagos szérumszint átlagos változása a kiindulástól számítva (mikrogramm/l) ^b LN átlag (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
LN átlag 95%-os CI értéke	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Kezelés összehasonlítása (luszpatercept vs placebo)^c		
LN átlag különbség (SE)	-180,1 (65,81)	
LN átlag különbség 95%-os CI értéke	-309,8, -50,4	

Hb = hemoglobin

^a mHI-E = módosított hematológiai javulás – eritroid (modified haematological improvement – erythroid). A 2006. évi Nemzetközi Munkacsoport (International Working Group, IWG) által felállított kritériumok szerint a HI-E kritériumoknak megfelelő betegek aránya fennmaradt egy egymást követő 56 napos időszak alatt a megadott kezelési időszakban. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási vvt-transzfúziós terhelés ≥ 4 egység/8 hét volt, az mHI-E-t úgy definiálták, mint a vvt-transzfúzió legalább 4 egység/8 hét csökkenését. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási vvt-transzfúziós terhelés < 4 egység/8 hét volt, az mHI-E-t úgy definiálták, mint a ≥ 15 g/l-es átlagos Hb-növekedést 8 hétig, vvt-transzfúzió nélkül.

^b Ha egy beteg nem rendelkezett a megfelelő kiindulási utáni szérumszint-értékkel, akkor a szérumszintet a kiindulási értékből számítják.

^c Kovariancia analízist használtak a különböző csoportok kezelési különbségének összehasonlítására (a névleges p-értéket is beleértve) a szérumszint változását függő változóként használva, a kezelési csoportot (2 szint)

faktorként, és a kiindulási szérumban ferritin érték kovariánsként, átlagos kiindulási vvt-transzfúziós igényrel rétegezve (≥ 6 egység *versus* < 6 egység vvt/8 hét), és kiindulási IPSS-R pontszám (nagyon alacsony vagy alacsony vs közepes).

A leghosszabb RBC-TI időszak medián időtartama a luszpatercept kezelési kar válaszadói között 30,6 hét volt.

A luszpaterceptre reagálók összesen 62,1%-ának (36/58), akik elérték az RBC-TI ≥ 8 hét értéket az 1.–24 héttől, legalább 2 RBC-TI epizódjuk volt az elemzés idején.

- *Transzfúzió-dependens β -thalassaemia*

A luszpatercept hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (BELIEVE) (ACE-536-B-THAL-001) transzfúzió-dependens β -thalassaemiával társult anaemiában szenvedő felnőtt betegeknek, akiknek vvt-transzfúzióra volt szükségük (6-20 vvt egység/24 hét) anélkül, hogy > 35 napig transzfúzió-mentes időszak lett volna ebben az időszakban.

A luszpatercept és a placebo karon lévő betegeket egyaránt legalább 48 és legfeljebb 96 hétig kezelték. A kódfeltörés után a placebót kapó betegek áttérhettek a luszpatercept karra.

Összesen 336 felnőtt beteget randomizáltak, hogy háromhetente 1 mg/kg subcutan luszpaterceptet ($n = 224$) vagy placebót ($n = 112$) kapjanak. A dózis titrálása 1,25 mg/ttkg-ig volt megengedett. Az adag késleltethető vagy csökkenthető volt a Hb-szinttől függően. Valamennyi beteg alkalmas volt a BSC-re, amely magában foglalta szükség szerint a vvt-transzfúziókat, a vas kelátképző szereit, az antibiotikumok, a vírusellenes és gombaellenes szerek alkalmazását, valamint a nutricionális támogatást. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik Hb S/ β -thalassaemiában vagy alfa (α)-thalassaemiában szenvedtek, vagy akiknek súlyos szervkárosodásuk volt (májbetegség, szívbetegség, tüdőbetegség, veseelégtelenség). Szintén kizárták azokat a betegeket, akiknek a közelmúltban MVT-je vagy stroke-ja volt, vagy akik nemrégiben használtak ESA-t, immunszuppresszánszt vagy hidroxikarbamid-kezelést. Az ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban a β -thalassaemiában szenvedő betegek fontosabb kiindulási betegségjellemzőit a 13. táblázat mutatja be.

13. táblázat: Az ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban a transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegek kiindulási demográfiai adatai és betegségjellemzői

	Luszpatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Demográfiai adatok		
Kor (év) Medián (min, max)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Korosztályok, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
$> 32 - \leq 50$	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Nem, n (%)		
Férfi	92 (41,1)	49 (43,8)
Női	132 (58,9)	63 (56,3)
Rassz, n (%)		
Ázsiai	81 (36,2)	36 (32,1)
Fekete	1 (0,4)	0
Fehér	122 (54,5)	60 (53,6)
Nem gyűjtötték vagy jelentették	5 (2,2)	5 (4,5)
Egyéb	15 (6,7)	11 (9,8)

	Luszpatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
A betegség jellemzői		
Transzfúzió előtti Hb-küszöbérték^a, 12 hetes bevezetés (g/l) Medián (min, max)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Kiindulási transzfúziós terhelés 12 hét Medián (min, max) (egység/12 hét) (-12 hét – 1. nap)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
β-thalassaemia génmutációs csoportosítás, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Nem-β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Hiányzik ^b	1 (0,4)	0

^a A 12 hetes transzfúzió előtti küszöbértéket egy adott beteg esetén az összes, az 1. ciklus 1. napját megelőző 12 hétben dokumentált, transzfúzió előtti Hb-érték mediánjaként definiáltuk.

^b A „hiányzó” kategóriába azok a betegek tartoznak, akiknél nem állt rendelkezésre eredmény a felsorolt paraméterre vonatkozóan.

A vizsgálat az elemzés céljából kódolt volt, amikor az összes beteg legalább 48 hetes kezelést kapott vagy abbahagyta a kezelést.

A hatásossági eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze.

14. táblázat: Hatásossági eredmények a transzfúzió-dependens β-thalassaemiás betegekénél az ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban

Végpont	Luszpatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Elsődleges végpont		
≥ 33%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a vvt-transzfúziós terhelésben, legalább 2 egységnyi csökkenéssel 12 egymást követő héten, összehasonlítva a kezelés előtti 12 hetes intervallummal		
13–24 hét	47 (21,0)	5 (4,5)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p-érték ^b	< 0,0001	
Másodlagos végpontok		
37–48 hét	44 (19,6)	4 (3,6)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-érték ^b	< 0,0001	
≥ 50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a vvt-transzfúziós terhelésben, legalább 2 egységnyi csökkenéssel 12 egymást követő héten, összehasonlítva a kezelés előtti 12 hetes intervallummal		
13–24 hét	16 (7,1)	2 (1,8)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-érték ^b	0,0402	
37–48 hét	23 (10,3)	1 (0,9)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-érték ^b	0,0017	

CI: konfidencia-intervallum (confidence interval).

^a Az arányok közötti különbség (luszpatercept + BSC – placebo + BSC) és a 95%-os CI-k becslést értéke a feltétel nélküli pontos teszt alapján.

^b A Cochran Mantel-Haenszel-teszt p-értéke a földrajzi régió szerint rétegezve.

Feltáró eredmények

15. táblázat: Feltáró hatékonysági eredmények a transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegeknek az ACE-536-B-THAL-001 vizsgálatban

Végpont	Luszpatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
≥ 33%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a vvt-transzfúziós terhelésben, legalább 2 egységnyi csökkenéssel 12 egymást követő héten, összehasonlítva a kezelés előtti 12 hetes intervallummal		
Bármely egymást követő 12 hét*	173 (77,2)	39 (34,8)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Bármely egymást követő 24 hét*	116 (51,8)	3 (2,7)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a vvt-transzfúziós terhelésben, legalább 2 egységnyi csökkenéssel 12 egymást követő héten, összehasonlítva a kezelés előtti 12 hetes intervallummal		
Bármely egymást követő 12 hét*	112 (50,0)	9 (8,0)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Bármely egymást követő 24 hét*	53 (23,7)	1 (0,9)
Az arányok különbsége (95%-os CI) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Legkisebb négyzet (LN) átlag változás a kiindulásihoz képest a transzfúziós terhelésben (vvt egység/48 hét)		
1–48. hét LN átlag	-4,69	+1,17
A különbség (luszpatercept-placebo) LN átlaga (95%-os CI) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
48–96. hét LN átlag	-5,43	+1,80
A különbség (luszpatercept-placebo) LN átlaga (95%-os CI) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = analysis of covariance (kovarianciaanalízis); CI: konfidencia-intervallum (confidence interval).

^a Az arányok közötti különbség (luszpatercept + BSC – placebo + BSC) és a 95%-os CI-k becsült értéke a feltétel nélküli pontos teszt alapján.

^b A becslések az ANCOVA-modellen alapulnak, földrajzi régiókkal és kiindulási transzfúziós terheléssel, mint kovariánsokkal.

* A placebo kapó betegeket a luszpaterceptre való átállás előtt értékelték. Az egymást követő 12/24 héten végzett gördülő elemzések esetében a luszpatercept kezelési kar nem tartalmazza azokat a betegeket, akiket placebóról luszpaterceptre állítottak át.

A luszpatercept karon az átlagos szérum ferritinszintek csökkenését figyelték meg a kiindulási értékhez képest, összehasonlítva a placebo növekedésével a 48 héten (-235,56 $\mu\text{g/l}$ vs +107,03 $\mu\text{g/l}$), aminek eredményeként a kezelési különbség legkisebb négyzetátlaga -342,59 $\mu\text{g/l}$ volt (95%-os CI: -498,30, -186,87).

A luszpaterceptre reagálók összesen 85%-a (147/173), akiknél bármelyik egymást követő 12 hetes intervallumban legalább 33%-os csökkenést értek el a transzfúziós terhelésben, legalább 2 válaszeseményt értek el az elemzés idején.

Nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia

A luszpatercept hatásosságát és biztonságosságát a BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) elnevezésű, II. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiához társuló anaemiában szenvedő felnőtt betegeknek (Hb koncentráció ≤ 10 g/dl).

A vizsgálatban összesen 145, vvt-transzfúzióban (0-5 vvt-egység a randomizálást megelőző 24 hétben) részesülő felnőtt beteget randomizáltak 3 hetente szubkután alkalmazott luszpaterceptet (n = 96) vagy placebót (n = 49) kapó csoportokba, akiknek a kiindulási Hb-szintje ≤ 10 g/dl volt (definíció szerint 4 héten belül legalább 1 hét különbséggel végzett legalább 2 Hb-meghatározás átlaga a randomizáció előtt). A betegeket a randomizáláskor a kiindulási Hb-szintjük és a nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia (NTDT) beteg által jelentett kimenetelének (PRO; NTDT-PRO) fáradtság/gyengeség (T/W) domén heti pontszáma alapján rétegezték. A dózis titrálását 1,25 mg/ttkg-ig engedték. A Hb-szinttől függően a dózis késleltethető vagy csökkenthető volt. Összességében a luszpaterceptet kapó betegek 53%-ánál (n=51) és a placebót kapó betegek 92%-ánál (=45) emelték a dózist 1,25 mg/ttkg-ra a 48 hetes kezelési időszak során. A luszpaterceptet kapó betegek 96%-a 6 hónapig vagy tovább, 86 %-uk pedig 12 hónapig vagy tovább részesült a kezelésben. Összesen 89 (92,7%) luszpaterceptet és 35 (71,4%) placebót kapó beteg fejezte be a 48 hetes kezelést.

Minden beteg alkalmas volt BSC-re, amely magában foglalta szükség szerint a vvt-transzfúziókat, a vas kelátképző szereit, az antibiotikumok, a vírusellenes és gombaellenes szerek alkalmazását, valamint a táplálkozási támogatást. A vizsgálat alatt az anaemia transzfúzióval történő kezelése megengedett volt az orvos belátása szerint, alacsony hemoglobinszint, anaemiához társuló tünetek (pl. kezelést igénylő hemodinamikai zavar vagy tüdőérintettség) vagy társbetegségek esetén. A vizsgálatból kizárták a Hb S/ β -thalassaemiás vagy alfa (α)-thalassaemiás betegeket, illetve azokat, akiknek súlyos szervi károsodása (májbetegség, szívbetegség, tüdőbetegség, veseelégtelenség), aktív hepatitis C vagy B vagy HIV fertőzése volt. Kizárták továbbá azokat a betegeket, akiknek nemrégiben volt mélyvénás trombózis vagy stroke-ja, vagy akik nemrégiben ESA- (erythropoesist stimuláló szer), immunszuppresszáns- vagy hidroxikarbamid-terápiában részesültek, vagy tartósan véralvadásgátlót szedtek vagy nem kontrollált hypertóniában szenvedtek. A vizsgálatba csak korlátozott számban voltak be olyan betegeket, akik az anaemiával mint alapbetegséggel összefüggő társbetegségekben, például pulmonális hypertóniában, máj- vagy vesebetegségben, illetve diabéteszben szenvedtek.

Az ACE-536-B-THAL-002 vizsgálatban részt vevő és nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő, kezelésbe bevont (ITT) populáció legfontosabb kiindulási betegségjellemzőit a 16. táblázat tartalmazza.

16. táblázat: Az ACE-536-B-THAL-002 vizsgálatban részt vevő, nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegek kiindulási jellemzői

	ITT populáció	
	Luszpatercept (n = 96)	Placebo (n = 49)
Demográfiai jellemzők		
Életkor (év) Medián (min, max)	39,5 (18, 71)	41 (19, 66)
Nem, n (%) Férfi Nő	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rassz, n (%) Ázsiai Fehér Egyéb	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Betegségjellemzők		
β-thalassaemia diagnózisa, n (%) β -thalassaemia HbE/ β -thalassaemia α -thalassaemiával kombinált β -thalassaemia	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)

	ITT populáció	
	Luszpatercept (n = 96)	Placebo (n = 49)
Kiindulási Hb-szint^a (g/dl) Medián (min, max)	8,2 (5,3, 10,1)	8,1 (5,7, 10,1)
átlagos kiindulási Hb-szinttel rendelkező betegek^a kategóriája (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Kiindulási NTDT-PRO T/W doménpontszám^b, n (%) Medián (min, max)	4,3 (0, 9,5)	4,1 (0,4, 9,5)
Kiindulási NTDT-PRO T/W doménpontszám^b Kategória, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Kiindulási transzfúziós terhelés (egység/24 hét) Medián (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Splenectomy, n (%) Igen	34 (35,4)	26 (53,1)
MR LIC (mg/g dw)^c, n Medián (min, max)	95 3,9 (0,8, 39,9)	47 4,1 (0,7, 28,7)
MR-vel mért léptérfogat (cm³), n Medián (min, max)	60 879,9 (276,1, 2419,0)	22 1077,0 (276,5, 2243,0)
ICT alkalmazása kiinduláskor, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Kiindulási szérumsziderin-szint (µg/l)^d Medián (min, max)	456,5 (30,0, 3528,0)	360,0 (40,0, 2265,0)

Hb = hemoglobin; HbE = hemoglobin E; ICT = iron chelation therapy (vas-kelát terápia); LIC = liver iron concentration (vaskoncentráció a májban); max = maximum; min = minimum; MRI = mágneses rezonancias képalkotás; NTDT-PRO T/W = nem transzfúzió-dependens β -thalassaemia beteg által jelentett kimenetelének fáradtság és gyengeség doménpontszáma;

^a A 28 napos szűrési időszak alatt a központi laboratóriumban meghatározott legalább 2 Hb-érték átlaga.

^b Kiindulási érték, amely meghatározás szerint a nem hiányzó NTDT-PRO T/W doménpontszámok átlaga az 1. napi 1. adagot megelőző 7 napon.

^c A LIC értéke az elektronikus egyéni adatlapból (eCRF) gyűjtött érték, vagy a T2*, R2* vagy R2 paraméterből származtatott érték volt attól függően, hogy milyen technikákat és szoftvereket használtak az MRI LIC adatgyűjtéshez.

^d A kiindulási átlagos szérumsziderint az 1. napi 1. adag alkalmazásakor vagy az azt megelőző 24 hét során számították ki. A kiindulási ICT-t az 1. napi 1. adag alkalmazásakor vagy az azt megelőző 24 hét során számították ki.

A hatásossági eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze.

17. táblázat: Az ACE-536-B-THAL-002 vizsgálat hatásossági eredményei nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő betegeknél

	ITT populáció	
Végpont	Luszpatercept (n = 96)	Placebo (n = 49)
Elsődleges végpont Az átlagos Hb-szint legalább 1 g/dl-es emelkedése a kiindulási értékhez képest egy folyamatos, 12 hetes intervallumban (vérátömlesztés nélkül)		
• 13–24. hét Válaszarány ^a , n [(%)(95%-os CI)] ^b	74 [(77,1) (67,4, 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0, 7,3)]
p-érték ^c	< 0,0001	

CI = confidence interval (konfidenciaintervallum); Hb = hemoglobin

^a Azon betegek száma, akiknél a Hb-érték ≥ 1 g/dl-rel emelkedett vvt-transzfúzió nélkül a kiindulási értékhez képest (azaz az 1. napi 1. dózist megelőző 4 héten belül ≥ 1 hét különbséggel végzett ≥ 2 Hb-mérés átlaga).

^b A válaszarány (%) 95%-os CI-jét a Clopper–Pearson-féle egzakt próba alapján becsülték.

^c Az esélyhányadost (luszpatercept vs placebo) 95%-os CI-vel és p-értékkel a CMH-próba alapján becsülték, a kiindulási Hb-kategória ($< 8,5$ vs $\geq 8,5$ g/dl) és a randomizáláskor meghatározott kiindulási NTDT-PRO T/W doménpontszám kategória (≥ 3 vs < 3) mint kovariánsok szerint rétegezve.

Megjegyzés: Azokat a betegeket, akik a 13-24. héten nem rendelkeztek Hb-értékkel az elemzés során non respondernek minősítették.

A luszpatercepttel kezelt betegeknek összesen 77,1%-a ért el legalább 1 g/l-es átlagos Hb-szint emelkedést a kiindulási értékhez képest folyamatos, 12 hetes intervallumban (transzfúziók nélkül) (13-24. hét). Ez a hatás a 144. hetes kezelést elérő betegek 57.3%-ánál fennmaradt.

Gyermekek és serdülők

- *Myelodysplasiás szindrómák*

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Reblozyl vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a myelodysplasiás szindrómák esetében. (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

- *β -thalassaemia*

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén a 6 évesnél idősebb korosztálynál halasztást engedélyez β -thalassaemiában Reblozyl-lal végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkénteseknél és betegeknél a luszpatercept subcutan beadást követően lassan felszívódik, a $C_{\max}$ értéket a szérumban gyakran körülbelül 7 nappal az adagolás után figyelték meg az összes dózisszint esetében. A populációs farmakokinetikai (PK) elemzés azt feltételezi, hogy a luszpatercept véráramba történő felszívódása a vizsgált dózisok tartományában lineáris, és a felszívódást a subcutan injekció helye (felkar, comb vagy has) nem befolyásolja szignifikánsan. Az AUC egyének közötti variabilitása körülbelül 37%, a β -thalassaemiás és az MDS-ben szenvedő betegek körében egyaránt.

Eloszlás

Az ajánlott adagok mellett a mértani átlagos látszólagos megoszlási térfogat 9,56 l volt az MDS-betegek és 7,26 l a β -thalassaemiás betegek esetében. A kis megoszlási térfogat azt jelzi, hogy a luszpatercept jelenléte elsősorban az extracelluláris folyadékokra korlátozódik, nagy molekulatömegével összhangban.

Biotranszformáció

A luszpatercept várhatóan aminosavakká katabolizálódik az általános fehérjebomlási folyamat során.

Elimináció

A luszpatercept várhatóan nem választódik ki a vizeletbe, mivel nagy molekulatömege meghaladja a glomeruláris filtráció méretkizárási küszöbértékét. Az ajánlott adagok mellett a mértani átlagos látszólagos teljes clearance 0,47 l/nap volt az MDS-betegek esetén és 0,44 l/nap β -thalassaemia esetén. A mértani átlagos felezési idő a szérumban körülbelül 14,1 nap volt az MDS-betegek és 11 nap a β -thalassaemiás betegek esetében.

Linearitás/nonlinearitás

A luszpatercept $C_{\max}$ és AUC növekedése a szérumban megközelítőleg arányos a dózis 0,125-ről 1,75 mg/ttkg-ra történő növelésével. A luszpatercept clearance-e független volt a dózistól és az időtől.

Ha háromhetente adják be, a luszpatercept szérumkoncentrációja 3 adag után eléri az egyensúlyi állapotot, körülbelül 1,5-es akkumulációs aránnyal.

Hemoglobinválasz

Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat előtt 8 héten belül kevesebb mint 4 egység vvt-transzfúziót kaptak, a Hb emelkedett a kezelés megkezdésétől számított 7 napon belül, és a növekedés korrelált a luszpatercept $C_{\max}$ értékének eléréséhez szükséges idővel. A legnagyobb átlagos Hb-növekedést az első adag után figyelték meg, majd további kisebb növekedéseket a következő adagok után. A Hb-szintek az utolsó adagtól (0,6-1,75 mg/ttkg) számítva körülbelül 6-8 hét múlva visszatértek a kiindulási értékhez. A luszpatercept szérumexpozíciójának növekedése (AUC) az ESA-refrakter vagy intoleráns MDS- vagy β -thalassaemiás betegeknél nagyobb Hb-növekedéssel társult.

Azoknál a nem transzfúzió-dependens β -thalassaemiás betegeknél, akiknél a kiindulási transzfúziós terhelés 0–5 egység volt 24 héten belül, a luszpatercept szérumexpozíció növekedése (időátlagos AUC) esetén a Hb-szint emelkedése (≥ 1 g/dl vagy $\geq 1,5$ g/dl) nagyobb valószínűséggel következett be és a magasabb Hb-szint hosszabb ideig maradt fenn. A Hb-termelésre gyakorolt maximális stimuláló hatás 50%-át elérő luszpatercept-szérumkoncentrációt 7,6 μ g/ml-re becsülték.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A luszpatercept populációs PK-elemzése MDS-betegek esetében 27 és 95 év közötti életkorú betegeken, a β -thalassaemiás betegeknél pedig 18 és 71 év közötti életkorú betegeken történt, az MDS-betegek átlagéletkora 72,5 év, a β -thalassaemiás betegeké pedig 33 év volt. Nem találtak klinikailag szignifikáns különbséget az AUC-ben vagy a clearance-ben a korcsoportok között (≤ 64 , 65-74 és ≥ 75 év) az MDS-betegek esetében, illetve a β -thalassaemiás betegeknél (18–71 év).

Májkárosodás

A luszpatercept populációs PK-elemzése normál májfunkciójú (BIL, GPT/ALAT és GOT/ASAT $\leq$ ULN; $n = 62$ β -thalassaemiás betegeknél és $n = 311$ MDS-betegeknél), enyhe májkárosodásban szenvedő (BIL > 1 - $1,5 \times$ ULN, és GPT/ALAT vagy GOT/ASAT $>$ ULN; $n = 89$ β -thalassaemiás betegeknél és $n = 126$ MDS-betegeknél), közepes mértékű májkárosodásban szenvedő (BIL $> 1,5$ - $3 \times$ ULN, bármilyen GPT/ALAT vagy GOT/ASAT; $n = 157$ β -thalassaemiás betegeknél és $n = 32$ MDS-betegeknél) vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (BIL $> 3 \times$ ULN, bármilyen GPT/ALAT vagy GOT/ASAT; $n = 73$ β -thalassaemiás betegeknél és $n = 1$ MDS-betegeknél) betegeknél történt a National Cancer Institute májműködési zavarra vonatkozó kritériumai szerint. A májfunkciós kategóriák, az emelkedett májenzimek (ALAT vagy GOT/ASAT, legfeljebb 3-szoros ULN) és az emelkedett összes BIL (4–246 μ mol/l) luszpatercept clearance-re gyakorolt hatásai nem figyelhetők meg. Az átlagos egyensúlyi állapot $C_{\max}$ és AUC értékében klinikailag szignifikáns különbséget nem találtak a májfunkciós csoportok között. A PK adatok nem elegendőek azoknál a betegeknél, akiknek májenzimek (ALAT vagy GOT/ASAT) $\geq 3 \times$ ULN. PK adatok nem állnak rendelkezésre májcirrhiszban szenvedő (Child-Pugh szerinti A, B és C osztályú) betegek esetén, mert nem végeztek ilyen irányú klinikai vizsgálatot.

Vesekárosodás

A luszpatercept populációs PK-elemzése normál vesefunkciójú (egyéni eGFR ≥ 90 ml/perc; $n = 302$ β -thalassaemiás betegeknél és $n = 169$ MDS-betegeknél), enyhe vesekárosodásban szenvedő (egyéni eGFR 60-89 ml/perc; $n = 74$ β -thalassaemiás betegeknél és $n = 204$ MDS-betegeknél) vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő (egyéni eGFR 30-59 ml/perc; $n = 4$ β -thalassaemiás betegeknél és $n = 88$ MDS-betegeknél) betegeknél történt a *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD, az étrend módosítása vesebetegségben] módszerrel. A luszpatercept egyensúlyi állapotának szérumexpozíciója (AUC) 24-41%-kal volt magasabb az enyhe és közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál

vesefunkciójú betegek esetében. A PK adatok elégtelenek súlyos vesekárosodásban (egyéni eGFR < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetén.

Egyéb belső tényezők

A következő populációk jellemzőknek nincs klinikailag szignifikáns hatása a luszpatercept AUC-jére vagy clearance-ére: nem és rassz (ázsiai vs fehér).

A következő kiindulási betegségjellemzőknek nem volt klinikailag szignifikáns hatása a luszpatercept clearance-ére: szérumszint eritropoetinszint (2,4-1680 U/l β -thalassaemiás betegeknél és 7,80-2920 U/l MDS-betegeknél), vvt-transzfúziós terhelés (0-43,4 egység/24 hét), MDS gyűrűs szideroblasztok, β -thalassaemia genotípus ($\beta 0/\beta 0$ vs nem- $\beta 0/\beta 0$) és lépeltávolítás.

A luszpatercept megoszlási térfogata és clearance-e növekedett a testtömeg növekedésével (33-124 kg), ami alátámasztja a testtömeg-alapú adagolási rendet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt dózisú toxicitás

A luszpatercept ismételt adagolását követően patkányokban többek között az alábbi toxicitásokat észlelték: membranoproliferatív glomerulonephritis; a mellékvesék congestiója, nekrozisa és/vagy mineralizációja; hepatocelluláris vakuolizáció és nekrozis; a mirigyes gyomor mineralizációja; és csökkent szív- és tüdőtömeg, kapcsolódó szövettani leletek nélkül. Patkányokkal és nyulakkal végzett több vizsgálatban feljegyezték a duzzadt hátsó lábak/lábfejek klinikai megfigyelését (ideértve a fiatalok és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat is). Egy fiatal patkányban ez kórszövettanilag korrelált az új csontképződéssel, fibrózissal és gyulladással. A membranoproliferatív glomerulonephritist majmoknál is megfigyelték. További toxikus hatások a majmoknál: vasculáris degeneráció és gyulladásos beszűrődések achoroid plexusban.

A 6 hónapos toxicitási vizsgálatban, a leghosszabb ideig tartó, majmokkal végzett vizsgálatban a megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (no observed adverse effect level, NOAEL) 0,3 mg/ttkg volt (a klinikai expozíció 0,3-szorosa a háromhetente alkalmazott 1,75 mg/ttkg esetén). Patkányokban nem határoztak meg NOAEL-értéket, és a megfigyelhető káros hatást okozó legalacsonyabb szint (lowest-observed-adverse-effect-level, LOAEL) a patkányokon végzett 3 hónapos vizsgálatban 1 mg/ttkg volt (a klinikai expozíció 0,9-szerese a háromhetente alkalmazott 1,75 mg/ttkg esetén).

Karcinogenitás és mutagenitás

A luszpatercepttel sem karcinogenitási, sem mutagenitási vizsgálatot nem végeztek. 44 patkányból 3-nál hematológiai malignitást figyeltek meg a definitív juvenilis toxicitási vizsgálatban a legmagasabb dózisú csoportban (10 mg/ttkg) vizsgálva. Ezeknek a daganatoknak az előfordulása fiatal állatokban szokatlan, és a luszpatercept terápiával való kapcsolatuk nem zárható ki. 10 mg/ttkg dózis mellett, amelynél daganatokat figyeltek meg, az expozíció körülbelül négyszerese a háromhetente alkalmazott 1,75 mg/ttkg-os terápiás adag mellett becsült expozíciónak.

A luszpatercepttel végzett más, nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban, ideértve a majmokkal végzett 6 hónapos vizsgálatot is, egyetlen állatfajnál sem figyeltek meg luszpaterceptnek tulajdonítható egyéb proliferatív vagy preneoplasztikus elváltozást.

Termékenység

Patkányoknál végzett termékenységi vizsgálatban a luszpatercept nőstényeknek történő beadásakor a jelenleg ajánlott legmagasabb humán dózisonál nagyobb dózisok esetében csökkent a corpora lutea, a beágyazódások és az életképes embriók átlagos száma. Ilyen hatást nem figyeltek meg, ha az állatok expozíciója a terápiás expozíció 1,5-szerese volt. A nőstény patkányok termékenységre gyakorolt hatás 14 hetes regenerálódási időszak után reverzibilisnek bizonyult.

A luszpatercept hím patkányoknak a jelenleg ajánlott humán dózisonál magasabb dózisban adva nem volt káros hatással a hím szaporodási szervekre, illetve párzási és életképes embriók nemzési képességükre. A hím patkányokban vizsgált legnagyobb adag a terápiás expozíció körülbelül 7-szerese volt.

Embryo-foetalis fejlődés (embryo-foetal development, EFD)

Embryo-fötális fejlődési toxikológiai vizsgálatokat (tartománykereső és definitív vizsgálatok) vemhes patkányokon és nyulakon végeztek. A definitív vizsgálatokban hetente legfeljebb 30 mg/ttkg vagy 40 mg/ttkg dózisokat adtak be kétszer az organogenezis időszakában. A luszpatercept szelektív, fejlődésre toxikus anyag (az anyaállatot nem befolyásolta; a magzatot igen) volt patkányban, valamint anyai és magzati fejlődésre toxikus anyag (az anyaállatot és magzatot befolyásolta) a nyúlban. Az embryo-foetalis hatásokat mindkét fajnál megfigyelték, köztük az élő magzatok számának és a magzati testsúlynak a csökkenését, az reszorpciók, a beágyazódás utáni veszteség és a csontozat változásait, valamint nyúlmagzatokban a bordák és csigolyák rendellenességeit. Mindkét fajnál megfigyelték a luszpatercept hatásait az EFD-vizsgálatokban a legalacsonyabb tesztelt dózis mellett (5 mg/ttkg), amely a patkányoknál a becsült terápiás expozíció körülbelül 2,7-szeresének, míg nyulakon körülbelül az 5,5-szörösének felel meg.

Pre- és postnatális fejlődés

Pre- és postnatális fejlődési vizsgálatban 3, 10 vagy 30 mg/ttkg dózisszintet alkalmazva 2 hetente egyszer a 6. gesztációs naptól (gestational day, GD) kezdődően a 20. posznatális napig (post-natal day, PND), a nemkívánatos eredmények az alábbiak voltak minden dózisonál: alacsonyabb F₁ utód testtömeg születéskor mindkét nemből, a szoptatás alatt és az elválasztás után (PND 28); alacsonyabb testtömeg a korai párosodás előtti időszakban (1. és 2 hét) az F₁ nőstényekben (csak 30 mg/ttkg-os adag esetén nemkívánatos mértékű) és alacsonyabb testtömeg az F₁ hímeiben a párosodás előtti, alatti és utáni időszakokban; és a vese szövettani eltérései F₁ utódokban. Ezen kívül a nem kóros eredmények között szerepel a késleltetett hím nemi érés 10 és 30 mg/ttkg dózisok mellett. A növekedés késleltetése és a kóros vese eltérések az F₁ generációban kizárták a NOAEL meghatározását az F₁ általános és fejlődési toxicitásra vonatkozóan. Azonban egyik nemből sem, egyik dózisszinten sem volt kimutatható hatás a viselkedési mutatókra, a termékenységre vagy a reprodukív paraméterekre, ezért a 30 mg/ttkg-os dózist tekintették a viselkedés értékelésére, a termékenységre és a reprodukív funkcióra vonatkozó NOAEL-nek az F₁ állatok esetében. A luszpatercept átjut a vemhes patkányok és nyulak placentáján és kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe.

Fiatalkori toxicitás

Egy fiatal patkányokon végzett vizsgálatban a luszpaterceptet a 7. PND-től a 91. PND-ig adták 0, 1, 3 vagy 10 mg/ttkg-os adagban. A felnőtt patkányok ismételt dózisú toxicitási vizsgálata során tett megállapítások közül sok megismétlődött a fiatal patkányok esetében. Ezen megállapítások közé tartozott a vese glomerulonephritise, a mellékveséken észlelt haemorrhagia/congestio, nekrosis és mineralizáció, a gyomor mucosa mineralizációja, az alacsonyabb szívtömeg és a duzzadt hátsó lábak/lábfejek. A fiatal patkányokra jellemző, luszpatercepttel összefüggő elváltozások közé tartozott a vese belső medulla tubuláris atrófiája/hypoplasiája, hímeiben a nemi érés átlagos életkorának kitolódása, a reprodukív teljesítményre gyakorolt hatások (alacsonyabb párzási mutatók) és a csontok ásványianyag-sűrűségének nem káros csökkenése a hím és nőstény patkányok esetében egyaránt. A reprodukív teljesítményre gyakorolt hatást több mint három hónapos regenerálódási időszak után megfigyelve maradandónak tűnt. Habár a tubuláris atrophia/hypoplasia visszafordíthatóságát nem vizsgálták, ezeket a hatásokat is irreverzibilisnek tekintik. A vesét és a reprodukív rendszert érintő káros hatásokat megfigyelték a klinikai szempontból releváns expozíciós szinteken, és a legalacsonyabb vizsgált dózisonál is látható volt, így NOAEL értéket nem állapítottak meg. Ezen kívül a legmagasabb dózisú csoportban (10 mg/ttkg) 44 patkányból 3-ban hematológiai malignitásokat figyeltek meg. Ezek az eredmények mind lehetséges kockázatot jelentenek gyermekeknél és serdülőknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát (E330)
Nátrium-citrát (E331)
Poliszorbát 80 (E433)
Szacharóz
Sósav (a pH beállításához)
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
5 év.

Feloldás után

A feloldott gyógyszerkészítmény az eredeti dobozban tárolva kémiai és fizikai stabilitását szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) legfeljebb 8 órán át, illetve $2-8\text{ °C}$ -on legfeljebb 24 órán át bizonyítottan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolási időtartamokért és körülményekért a felhasználó a felelős, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra $2-8\text{ °C}$ -on tárolva.

A feloldott oldatot tilos lefagyasztani.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz

3 ml I. típusú üveg injekciós üveg hidrofób belső bevonattal, brómbutil gumidugóval, és lepattintható sárga polipropilén fedővel ellátott alumínium zárólemezzel lezárva.

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz

3 ml I. típusú üveg injekciós üveg hidrofób belső bevonattal, brómbutil gumidugóval, és lepattintható narancssárga polipropilén fedővel ellátott alumínium zárólemezzel lezárva.

Csomagonként 1 injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadás előtt a Reblozyl-t óvatosan fel kell oldani. Kerülni kell az erőteljes rázást.

A termék feloldása

A Reblozyl liofilizált por formájában kerül forgalomba a felhasználás előtti feloldáshoz. A Reblozyl feloldásakor kizárólag injekcióhoz való vizet szabad használni.

A kívánt adaghoz megfelelő számú Reblozyl injekciós üveg tartalmát kell feloldani. A pontos adag érdekében a feloldáshoz megfelelő beosztású fecskendőt kell használni.

A feloldáshoz a következő lépéseket kell követni:

1. Távolítsa el a színes fedőt az injekciós üvegről, és törölje le a tetejét alkoholos törlővel.
2. Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz
Adagoljon 0,68 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe egy megfelelő beosztású fecskendővel, az injekciós tűvel a folyadékot a liofilizált porra irányítva. Hagyja állni egy percig. Egy 25 mg-os egyadagos injekciós üvegből legalább 0,5 ml 50 mg/ml töménységű luszpatercept oldatot lehet kinyerni.

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz

Adagoljon 1,6 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe egy megfelelő beosztású fecskendővel, az injekciós tűvel a folyadékot a liofilizált porra irányítva. Hagyja állni egy percig. Egy 75 mg-os egyadagos injekciós üvegből legalább 1,5 ml 50 mg/ml töménységű luszpatercept oldatot lehet kinyerni.

3. Dobja ki az elkészítéshez használt tűt és fecskendőt. Ne használja őket a subcutan injekciózáshoz.
4. Óvatosan forgassa vízszintesen az injekciós üveget körkörös mozgással 30 másodpercig. Hagyja abba a forgatást, és engedje, hogy az injekciós üveg függőleges helyzetben legyen 30 másodpercig.
5. Vizsgálja meg az injekciós üveget, hogy az oldatban nincs-e fel nem oldott por. Ha fel nem oldott por észlelhető, ismételje meg a 4. lépést, amíg a por teljesen fel nem oldódik.
6. Fordítsa meg az injekciós üveget, és óvatosan forgassa vízszintesen felfordított helyzetben 30 másodpercig. Állítsa vissza az eredeti függőleges helyzetbe az injekciós üveget, és engedje 30 másodpercig ülepedni.
7. Ismételje meg a 6. lépést még hétszer, hogy biztosítsa az anyag teljes feloldódását az injekciós üveg oldaláról.
8. A beadás előtt vizuálisan ellenőrizze az elkészült oldatot. Megfelelően elkészítve a Reblozyl-oldat színtelen vagy enyhén sárga, tiszta vagy enyhén opálos oldat, amely nem tartalmaz látható idegen részecskéket. Ne használja fel, ha fel nem oldódott terméket vagy idegen részecskéket észlel.
9. Ha az elkészített oldatot nem azonnal használják fel, akkor a tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/20/1452/001

EU/1/20/1452/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. június 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. február 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS
A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

Biogen MA Inc.
5000 Davis Dr
Research Triangle Park, NC
27709
Amerikai Egyesült Államok

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Frissített kockázatkezelési tervet a CHMP által megállapított határidőre kell benyújtani.

• **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Reblozyl forgalomba hozatalát megelőzően az összes tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs csatornákat, terjesztési módokat, valamint a program bármely egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol forgalmazzák a Reblozyl-t, minden egészségügyi szakember, aki Reblozyl-t szeretne felírni, rendelkezik az egészségügyi szakemberek számára szóló információs csomaggal, amely az alábbiakat tartalmazza:

1. Információ arról, hogy hol található a legújabb alkalmazási előírás (SmPC);
2. Ellenőrzőlista egészségügyi szakemberek számára;
3. Betegkártya (csak fogamzóképes nők esetében).

Ellenőrzőlista egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakemberek számára készült ellenőrzőlistát a kezelés megkezdése előtt, a készítmény minden egyes alkalmazásakor, valamint az utánkövetés során rendszeresen kell alkalmazni.

Az egészségügyi szakemberek számára szóló ellenőrzőlistának az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kellene tartalmaznia:

- Információ olyan állapotokon végzett vizsgálatokról, amelyek bemutatják a luszpatercept reprodukciós és embryo-foetalis toxicitását, ezért a luszpatercept ellenjavallt a terhesség során.
- Emlékeztető, hogy a luszpatercept ellenjavallt a terhesség során és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem használnak hatékony fogamzásgátló módszert.
- Tanácsadás biztosítása a luszpatercept lehetséges teratogén kockázatával és a kockázat csökkentéséhez szükséges tevékenységekkel kapcsolatban a kezelés megkezdése előtt, valamint rendszeresen a kezelés megkezdése után.
- Terhességi teszt elvégzése a kezelés megkezdése előtt, amely negatív eredményét a gyógyszert felíró személynek ellenőriznie kell. Ezt megfelelő időközönként meg kell ismételni.
- A betegeknek a luszpatercept-kezelés alatt nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.
- A kezelés alatt a nők nem eshetnek teherbe. Ha egy nő teherbe esik vagy szeretne teherbe esni, akkor a luszpatercept alkalmazását abba kell hagyni. A fogamzóképes nőknek a luszpatercept-kezelés alatt és a luszpatercept-kezelés befejezése után legalább 3 hónapig nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.
- Tanácsadás biztosítása terhesség esetén és bármely terhesség kimenetelének értékelése.
- Amennyiben egy nő teherbe esik a luszpatercept-kezelés alatt vagy a luszpatercept-kezelés befejezését követő 3 hónapban, emlékeztetni kell a beteget, hogy a terhességet az észlelt nemkívánatos kimenetelektől függetlenül jelenteni kell az egészségügyi szakember, az illetékes nemzeti hatóság és/vagy a BMS számára, a helyi e-mail-címre vagy az anyagban található URL felkeresésével.

Betegkártya (csak fogamzóképes nők esetében)

A betegkártyát az egészségügyi szakember adja át a fogamzóképes nőknek a kezelés megkezdésekor. A készítmény minden további alkalmazása előtt az egészségügyi szakember megkéri a fogamzóképes nőket, hogy igazolják, rendelkeznek-e a betegkártyával, illetve szükség esetén további kártyákkal látja el őket.

A betegkártyának az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kellene tartalmaznia:

- Utasítások a fogamzóképes nők számára a következőkkel kapcsolatban:
- Fogamzóképes nők esetében negatív terhességi teszt szükséges a luszpatercept-kezelés megkezdése előtt.
- Fogamzóképes nők esetében legalább egy nagyon hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása szükséges a luszpatercept-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő legalább 3 hónapban.
- Bármely feltételezett vagy igazolt terhességet, amely a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónap folyamán jön létre, jelenteni kell a kezelőorvosnak.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz
luszpatercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50 mg
luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), poliszorbát 80 (E433),
szacharóz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti
dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1452/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

REBLOZYL 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Reblozyl 25 mg por injekcióhoz
luszpaterecept
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz
luszpatercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50 mg
luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), poliszorbát 80 (E433),
szacharóz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Subcutan alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti
dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1452/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

REBLOZYL 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Reblozyl 75 mg por injekcióhoz
luszpatercept
SC

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Reblozyl 25 mg por oldatos injekcióhoz Reblozyl 75 mg por oldatos injekcióhoz luszpatercept

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Reblozyl és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Reblozyl alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Reblozyl-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Reblozyl-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Reblozyl és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Reblozyl a luszpatercept nevű hatóanyagot tartalmazza. Az alábbiakra használatos:

Mielodiszpláziás szindrómák

A mielodiszpláziás szindróma (MDS) több különféle vér- és csontvelő elváltozások összefoglaló neve.

- A vörösvértestek rendellenessé válnak, és nem fejlődnek ki megfelelően.
- A betegek számos jelet és tünetet tapasztalnak, beleértve az alacsony vörösvértestszámot (anémia), és vörösvértest-transzfúzióra szorulhatnak.

A Reblozyl-t olyan MDS okozta anémiában szenvedő felnőtteknél alkalmazzák, akiknek vörösvértest-transzfúzióra van szükségük.

Béta-talasszémia (β-thalassaemia)

A béta-talasszémia olyan vérbetegség, amely a génekkel öröklődik.

- Befolyásolja a hemoglobin termelését.
- A betegek számos jelet és tünetet tapasztalnak, beleértve az alacsony vörösvértestszámot (anémia), és vörösvértest-transzfúzióra szorulhatnak.

A Reblozyl-t anémia kezelésére alkalmazzák olyan β-talasszémiában szenvedő felnőtteknél, akiknek szükségük van vagy nincs szükségük rendszeres vörösvértest-transzfúzióra.

Hogyan fejti ki hatását a Reblozyl?

A Reblozyl javítja a szervezet vörösvértest-képző képességét. A vörösvértestek hemoglobint tartalmaznak, amely egy olyan fehérje, amely az egész testben szállítja az oxigént. Ahogy a szervezete egyre több vörösvértestet termel, a hemoglobinszintje emelkedik.

MDS-ben és β -talasszémiában szenvedő betegek, akiknek rendszeres vérátömlesztésre van szükségük

A Reblozyl alkalmazásával elkerülhető vagy csökkenthető a vörösvértest-transzfúziók szükségessége.

- A rendszeres vörösvértest-átömlesztés rendkívül magas vasszintet eredményezhet a vérben és a test különböző szerveiben. Ez idővel káros lehet.

β -talasszémiában szenvedő betegek, akiknek nincs szükségük rendszeres vérátömlesztésre

A Reblozyl alkalmazásával a hemoglobinszint növelése által enyhíthető az anémia.

2. Tudnivalók a Reblozyl alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Reblozyl-t:

- ha allergiás a luszpaterceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha terhes (lásd a Terhességgel kapcsolatos részt)
- ha Ön kezelést igényel a csontvelőn kívüli tömegképző vérsejtek (extramedulláris hemopoezis tömeg, EMH-tömeg) kontrollálása érdekében

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- Ön β -talasszémiában szenvedő beteg,
 - és eltávolították a lépét. Lehet, hogy nagyobb Önnél a vérrögződés kockázata. Orvosa megbeszéli Önnel az egyéb lehetséges kockázati tényezőket, amelyek növelhetik ennek kockázatát – ezek lehetnek:
 - hormonpótló kezelés vagy
 - egy korábbi vérrög.
- Ön MDS-ben szenvedő beteg:
 - és korábban szélütése (sztrókja) vagy szívbetegsége vagy a vérkeringéssel kapcsolatos problémája volt, akkor Önnél magasabb lehet a vérrögök kialakulásának kockázata. Orvosa megelőző intézkedéseket vagy gyógyszereket alkalmazhat a vérrögződés esélyének csökkentésére.
- Önnél súlyos, nem enyhülő hátfájás, a lábak, kezek vagy karok zsibbadása vagy gyengesége vagy az akaratlagos mozgás képességének elvesztése, akaratlan széklet- és vizeletürítés (inkontinencia) lép fel. Ezek az extramedulláris hemopoezis tömeg (EMH-tömeg) és a gerincvelő összenyomásának tünetei lehetnek.
- korábban magas vérnyomása volt vagy van jelenleg – mivel a Reblozyl növelheti a vérnyomást. A Reblozyl-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt ellenőrizni fogják az Ön vérnyomását. A Reblozyl-t csak akkor szedheti, ha a vérnyomása megfelelően kontrollált.
- Ön olyan betegségben szenved, amely befolyásolja csontjai szilárdságát és egészségét (csökkent csontsűrűség (osteopénia) és csonttritkulás). Önnél fennállhat annak a kockázata, hogy könnyebben szenved csonttörést.

Rutinvizsgálatok

A gyógyszer minden adagja előtt vérvizsgálatot fognak végezni Önnél. Erre azért van szükség, mert orvosának meg kell győződnie arról, hogy a hemoglobinszintje megfelelő-e a kezeléshez.

Veseproblémák esetén orvosa további vizsgálatokat végezhet.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt 18 éves kor alatt, gyermekek és serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a Reblozyl

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

- Ne használja ezt a gyógyszert terhesség alatt és legalább a teherbeesést megelőző 3 hónapban. A Reblozyl károsíthatja a születendő gyermekét.
- A kezelés megkezdése előtt orvosa terhességi tesztet fog végezni Önnél, és ad Önnek egy betegkártyát.
- Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Szoptatás

- Ne szoptasson, ha ezt a gyógyszert használja, és az utolsó adag alkalmazása után 3 hónapig. Nem ismert, hogy átjut-e az anyatejbe.

Fogamzásgátlás

- A Reblozyl-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazása után még legalább 3 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Beszéljen orvosával azokról a fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára a gyógyszer használata közben megfelelőek lehetnek.

Termékenység

Ha Ön nő, ez a gyógyszer termékenységi problémákat okozhat. Befolyásolhatja az Ön teherbeesési képességét. Mielőtt elkezdené alkalmazni, beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Reblozyl alkalmazása során kimerültséget, szédülést vagy ájulást tapasztalhat. Amennyiben ez előfordul, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket, és azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

A Reblozyl nátriumot és poliszorbát 80-at tartalmaz

Nátrium: A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Poliszorbát 80: A készítmény 0,1 mg poliszorbátot 80 tartalmaz 25 mg/injekciós üvegenként vagy 0,3 mg poliszorbátot 80 75 mg/injekciós üvegenként, amely 0,2 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbát allergiás reakciót okozhat. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Reblozyl-t?

Mielőtt ezt a gyógyszert előírta, orvosa vérvizsgálatokat végeztetett Önnél és eldöntötte, hogy Önnek szüksége van-e a Reblozyl-ra.

A Reblozyl-t egy bőr alá adott (szubkután) injekcióban fogja kapni.

Mennyi gyógyszert fog kapni Ön?

Az adagot az Ön kilogrammban kifejezett testtömege határozza meg. Az injekciókat az orvos, nővér vagy más egészségügyi szakember fogja beadni.

- A készítmény ajánlott kezdő adagja 1 mg testtömeg-kilogrammonként.
- Ezt az adagot háromhetente egyszer kell beadni.
- Orvosa ellenőrzi az Ön javulását, és szükség szerint megváltoztathatja az adagot.

A Reblozyl alkalmazása alatt orvosa ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását.

Mielodiszplázias szindrómák

A maximális egyszeri adag 1,75 mg testtömeg-kilogrammonként.

Béta-talasszémia

A maximális egyszeri adag 1,25 mg testtömeg-kilogrammonként.

Ha kihagy egy adagot

Ha Ön kihagy egy Reblozyl-injekciót vagy ha az orvosi vizsgálatra később kerül sor, a lehető leghamarabb meg kell kapnia a Reblozyl-injekciót. Ezután az adagolást az előírás szerint folytatják, úgy, hogy az adagok beadása között legalább 3 hét teljen el.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha az alábbiakat észleli:

- járási nehézség vagy beszédprobléma, szédülés, az egyensúly és a koordináció elvesztése, zsibbadás vagy az arc, a láb vagy a kar bénulása (gyakran a test egyik oldalán), homályos látás. Ezek mind a sztrók (szélütés) tünetei lehetnek.
- a lábszárak vagy karok fájdalmas duzzanata és feszessége (vérrögök kialakulása)
- súlyos, nem enyhülő hátfájás, a lábak, kezek vagy karok zsibbadása vagy gyengesége vagy az akaratlagos mozgás képességének elvesztése, akaratlan széklet- és vizeletürítés (inkontinencia). Ezek az extramedulláris hemopoezis tömeg (EMH-tömeg) és a gerincvelő összenyomásának tünetei lehetnek.
- a szem, az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok körüli terület duzzanata
- allergiás reakciók
- bőrkiütések

Egyéb mellékhatások, amelyek előfordulhatnak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint 1-et érinthetnek):

- köhögés
- légzési nehézség vagy légszomj
- a láb vagy a kéz duzzanata
- magas vérnyomás, amely tünetmentes vagy fejfájással jár
- felső légúti fertőzés
- influenza vagy influenzaszerű tünetek
- szédülés, fejfájás
- hasmenés, émelygés (hányinger)
- hasfájás
- hátfájás, ízületi vagy csontfájdalom
- kimerültség vagy gyengeség
- alvási vagy elalvási nehézségek
- a vérvizsgálati eredmények változásai (emelkedett májenzim szint, emelkedett vérkreatininszint). Ezek máj- és veseprobléma jelei lehetnek.
- görcsök, szédülés, szabálytalan szívverés, mentális zavartság. Ezek a szervezetben lévő bizonyos ásványi anyagok túl nagy vagy elégtelen mennyiségének tünetei lehetnek (elektrolitzavarok)

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- alsó légúti fertőzés
- ájulás, forgó szédülés, zavartság

- étvágytalanság
- hasi fájdalom
- trauma okozta csonttörések
- izomfájdalom
- mellkasi fájdalom
- izomgyengeség
- tűszúrássterű, kerek vörös/lila foltok
- könnyen kialakuló véraláfutások, orr- vagy ínyvérzés
- erős fejfájás a fej egyik oldalán
- gyors szívverés (tachikardia)
- az injekció beadási helyén bőrpír, égő érzés és fájdalom (az injekció beadásának helyén fellépő reakciók) vagy duzzanat, bőrvizketés (eritéma az injekció beadási helyén)
- elégtelen veseműködés
- a szokásosnál nagyobb mértékű izzadás
- magas húgysavszint a vérben (laboratóriumi tesztekkel kimutatható)
- túl kevés folyadék a szervezetben (kiszáradás)
- húgyúti fertőzés
- habos vizelet. Ez annak a jele lehet, hogy a vizeletében túl sok a fehérje (proteinuria és albuminuria).
- légszomj testmozgás vagy fekvés közben. Ez szívelégtelenség jele lehet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Reblozyl-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üvegek: Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Az első felbontás és feloldás után a Reblozyl-t azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az eredeti dobozban tartva a feloldott gyógyszer legfeljebb 8 órán át szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) vagy legfeljebb 24 órán keresztül 2 °C – 8 °C-on tárolható.

Az elkészített oldatot tilos lefagyasztani.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Reblozyl?

- A készítmény hatóanyaga a luszpatercept. 25 mg vagy 75 mg luszpaterceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 50 mg luszpaterceptet tartalmaz ml-enként.
- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), poliszorbát 80 (E433), szacharóz, sósav (a pH beállításához) és nátrium-hidroxid (a pH beállításához).
Lásd 2.2 pont - Reblozyl nátrium-citrátot és poliszorbát 80-at tartalmaz.

Milyen a Reblozyl külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Reblozyl fehér vagy törtfehér por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz). A Reblozyl injekciós üvegben kerül forgalomba, és 25 mg vagy 75 mg luszpaterceptet tartalmaz.

Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

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

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

vistor@vistor.ismedical.information@bms.com**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

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

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

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag az Alkalmazási előírás 6. pontjában felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A készítmény tárolása

Bontatlan injekciós üveg

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Feloldott oldat

A feloldott gyógyszerkészítmény az eredeti dobozban tárolva kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) legfeljebb 8 órán át, illetve 2 – 8 °C-on legfeljebb 24 órán át bizonyítottan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolási időtartamokért és körülményekért a felhasználó felelős, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 – 8 °C-on tárolva.

A feloldott oldatot tilos lefagyasztani.

Dózis kiszámítása

A teljes adagot a beteg testtömege (ttkg) alapján, az alábbiak szerint lehet kiszámítani:

Teljes dózis (mg) = dózisszint (mg/kg) $\times$ beteg testtömege (ttkg), háromhetente beadva.

Feloldási utasítás

A Reblozyl liofilizált por formájában kerül forgalomba, amelyet injekcióhoz való vízzel kell feloldani. A pontos adag érdekében a feloldáshoz megfelelő beosztású fecskendőt kell használni. Lásd az 1. táblázatot.

1. táblázat: Reblozyl feloldási táblázat

Hatáserősség	A feloldáshoz szükséges injekcióhoz való víz mennyisége	Feloldás utáni koncentráció (névleges érték)
25 mg-os injekciós üveg	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg-os injekciós üveg	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Távolítsa el a színes kupakot az injekciós üvegről, és törölje le a tetejét alkoholos törlővel.

2. Adagoljon injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe egy megfelelő beosztású fecskendővel, az injekciós tűvel a folyadékot a liofilizált porra irányítva. Hagyja állni egy percre.
3. Dobja ki az elkészítéshez használt tűt és fecskendőt. Ne használja őket a subcutan injekciózáshoz.
4. Óvatosan forgassa vízszintesen az injekciós üveget körkörös mozgással 30 másodpercig. Hagyja abba a forgatást, és engedje, hogy az injekciós üveg függőleges helyzetben legyen 30 másodpercig.
5. Vizsgálja meg az injekciós üveget, hogy az oldatban nincs-e fel nem oldott por. Ha fel nem oldott por érzékelhető, ismételje meg a 4. lépést, amíg a por teljesen fel nem oldódik.
6. Fordítsa át az injekciós üveget, és óvatosan forgassa a vízszintesen átfordított helyzetben 30 másodpercig. Állítsa vissza az injekciós üveget az eredeti függőleges helyzetbe, és hagyja 30 másodpercig ülepedni.
7. Ismételje meg az 6. lépést még hétszer, hogy biztosítsa az anyag teljes feloldódását az injekciós üveg oldaláról.
8. A beadás előtt vizuálisan ellenőrizze a feloldott oldatot. Megfelelően összekeverve a Reblozyl-oldat színtelen vagy enyhén sárga, tiszta vagy enyhén opálos oldat, amely nem tartalmaz látható idegen részecskéket. Ne használja fel, ha fel nem oldott terméket vagy idegen részecskéket észlel.
9. Ha az elkészített oldatot nem azonnal használják fel, akkor lásd a fenti pontot: *A készítmény tárolása.*

Az alkalmazás módja

Ha a feloldott Reblozyl-oldatot hűtötték, akkor azt az injekció beadása előtt 15-30 perccel ki kell venni a hűtőből, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen fel. Ez csökkenti az injekció okozta kellemetlenséget.

A gyógyszerkészítmény ajánlott maximális térfogata az injekció minden beadási helyén 1,2 ml. Ha több mint 1,2 ml szükséges, a Reblozyl teljes térfogatát külön-külön, hasonló térfogatú injekciókra kell felosztani, és külön helyekre kell beadni, azonos anatómiai helyeken, csak a test ellentétes oldalain. A kívánt adag elérése érdekében a megfelelő számú Reblozyl injekciós üveg tartalmát oldja fel.

Injekciózza a Reblozyl-t subcutan a felkarba, a combba vagy a hasba.

Ha több injekcióra van szükség, minden egyes subcutan injekcióhoz új fecskendőt és tűt használjon. Dobja ki a fel nem használt részt. Egynél több adagot ne adjon be egy injekciós üvegből.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.