

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reblozyl 25 mg milteliai injekciniam tirpalui
Reblozyl 75 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Reblozyl 25 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 25 mg luspatercepto. Paruošus kiekviename ml tirpalo yra 50 mg luspatercepto.

Reblozyl 75 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 75 mg luspatercepto. Paruošus kiekviename ml tirpalo yra 50 mg luspatercepto.

Luspaterceptas gaminamas pasitelkus rekombinantinės DNR technologiją kininių žiurkėnukų kiaušidžių (KŽK) ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reblozyl skirtas suaugusiųjų, sergančių anemija, kuriems reikalingas kraujo perpylimas dėl labai mažos, mažos ar vidutinės rizikos mielodisplazinių sindromų (MDS), gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Reblozyl skirtas suaugusiųjų anemijos, susijusios su nuo kraujo perpylimo priklausoma ir nuo kraujo perpylimo nepriklausoma beta-talasemija, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis hematologinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

Prieš kiekvieną Reblozyl suleidimą pacientams reikia ištirti hemoglobino (Hb) koncentraciją. Jei prieš dozavimą įvyksta raudonųjų kraujo ląstelių (RKL) perpylimas, dozavimo metu reikia atsižvelgti į prieš perpylimą nustatytą Hb koncentraciją.

Rekomenduojama pradinė Reblozyl dozė yra 1 mg/kg, vartojama kartą per 3 savaites.

- *Mielodisplaziniai sindromai*

Rekomenduojamas pageidaujamas Hb koncentracijos intervalas yra nuo 10 g/dl iki 12 g/dl. Dozės didinimas esant nepakankamam atsakui nurodytas toliau.

1 lentelė: Dozės didinimas esant nepakankamam atsakui

1 mg/kg dozė	Dozės didinimas
Jeigu po mažiausiai 2 iš eilės vartojamų 1 mg/kg dozių pacientui: - vis dar perpilama RKL arba - nepasiekama ≥ 10 g/dl Hb koncentracija ir Hb koncentracija padidėja < 1 g/dl	Dozę reikia padidinti iki 1,33 mg/kg
1,33 mg/kg dozė	Dozės didinimas
Jeigu po mažiausiai 2 iš eilės vartojamų 1,33 mg/kg dozių pacientui: - vis dar perpilama RKL arba - nepasiekama ≥ 10 g/dl Hb koncentracija ir Hb koncentracija padidėja < 1 g/dl	Dozę reikia padidinti iki 1,75 mg/kg

Dozė neturėtų būti didinama dažniau kaip kas 6 savaites (kas 2 suleidimus) ir neturėtų viršyti didžiausios 1,75 mg/kg dozės kas 3 savaites. Dozė neturėtų būti didinama iškart po atidėtos dozės.

Jei paciento Hb koncentracija prieš vartojamą dozę yra > 9 g/dl ir pacientas dar priklauso nuo perpylimų, gydytojas savo nuožiūra gali padidinti dozę; negalima atmesti tikslinę ribą viršijančios Hb koncentracijos padidėjimo kartu skiriant perpylimą rizikos tikimybės.

Jei pacientas praranda atsaką (t. y. jis vėl tampa priklausomu nuo perpylimų), dozę reikia padidinti vienu dozės lygiu (žr. 2 lentelę).

- Nuo perpylimo priklausoma β -talasemija*

Pacientams, kurie nepasiekia atsako, t. y. RKL perpylimo poreikis nesumažėja bent trečdaliu po ≥ 2 iš eilės vartojamų 1 mg/kg pradinio dozių (po 6 savaitių), dozę reikia padidinti iki 1,25 mg/kg. Dozės negalima didinti viršijant didžiausią 1,25 mg/kg dozę kas 3 savaites.

Jei pacientas praranda atsaką ir RKL perpylimo poreikis dar kartą padidėja po priminio atsako, dozę reikia padidinti vienu dozės lygiu (žr. 3 lentelę).

- Nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija*

Pacientams, kurie nepasiekia arba neišlaiko atsako, kuris apibrėžiamas kaip Hb koncentracijos padidėjimas nuo pradinio lygio ≥ 1 g/dl po ≥ 2 iš eilės vartojamų (6 savaites) to paties lygio dozių (neperpilant kraujo, t. y., praėjus bent 3 savaitėms po paskutinio perpylimo), dozę reikia padidinti vienu dozės lygiu (žr. 3 lentelę). Dozė neturi viršyti didžiausios 1,25 mg/kg dozės kas 3 savaites.

Dozės didinimas vienu dozės lygiu

Dozės didinimas vienu dozės lygiu pagal dabartinę dozę parodytas toliau.

2 lentelė: Dozės didinimas vienu dozės lygiu sergant MDS

Dabartinė dozė	Padidinta dozė
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

3 lentelė: Dozės didinimas vienu dozės lygiu sergant β -talasemija

Dabartinė dozė	Padidinta dozė
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Taikoma tik nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantiems pacientams.

Dozės mažinimas ir dozės atidėjimas

Jei Hb padidėja > 2 g/dl per 3 savaites neperpilant kraujo, palyginti su Hb verte vartojant ankstesnę dozę, Reblozyl dozę reikia sumažinti vienu dozės lygiu.

Jei Hb yra ≥ 12 g/dl neperpilant kraujo mažiausiai 3 savaites, dozę reikia atidėti, kol Hb bus ≤ 11 g/dl. Jei tuo pat metu greitai padidėja Hb, palyginti su Hb verte vartojant ankstesnę dozę, (> 2 g/dl per 3 savaites be kraujo perpylimo), po dozės atidėjimo reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę į vieną pakopą mažesnę.

Dozė neturėtų būti sumažinta iki mažiau nei 0,8 mg/kg (gydant MDS arba nuo perpylimo priklausomą β -talasemiją) ir mažiau nei 0,6 mg/kg (gydant nuo perpylimo nepriklausomą β -talasemiją).

Dozės sumažinimas gydymo luspaterceptu metu pateiktas toliau.

4 lentelė: Sumažinta dozė sergant MDS

Dabartinė dozė	Sumažinta dozė
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

5 lentelė: Sumažinta dozė sergant β -talasemija

Dabartinė dozė	Sumažinta dozė
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Taikoma tik nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantiems pacientams.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nurodymai, kaip laikinai nutraukti vartojimą arba sumažinti dozę dėl su gydymu luspaterceptu susijusių nepageidaujamų reakcijų, pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė: Dozės koregavimo nurodymai

Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos*	Dozavimo nurodymai
2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių), įskaitant 2 laipsnio hipertenziją (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	- Laikina nutraukite gydymą - Kai nepageidaujama reakcija palengvės arba grįš į pradinį lygį, vėl pradėkite gydymą ankstesne doze
≥ 3 laipsnio hipertenzija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	- Laikina nutraukite gydymą - Kai kraujospūdis taps kontroliuojamas, vėl pradėkite gydymą sumažinta doze, atsižvelgdami į dozės mažinimo rekomendacijas

Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos*	Dozavimo nurodymai
Kitos nuolatinės ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	- Laikina nutraukite gydymą - Kai nepageidaujama reakcija palengvės arba grįš į pradinį lygį, vėl pradėkite gydymą ankstesne arba sumažinta doze, atsižvelgdami į dozės mažinimo rekomendacijas
Ekstrameduliniai hemopoeziniai (EMH) dariniai, sukeliantys sunkių komplikacijų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	Nutraukite gydymą

* 1 laipsnis: lengva; 2 laipsnis: vidutinio sunkumo; 3 laipsnis: sunki; 4 laipsnis: pavojinga gyvybei.

Praleistos dozės

Jei praleidžiamas arba atidedamas suplanuotas gydymas, pacientui reikia kuo greičiau sušvirkšti Reblozyl ir dozavimą tęsti taip, kaip nurodyta, išlaikant mažiausiai 3 savaites tarp dozių.

Pacientai, kurie praranda atsaką į gydymą

Jei pacientai praranda atsaką į Reblozyl, reikia įvertinti priežastinius veiksnius (pvz., kraujavimo atvejus). Jei atmetamos tipinės hematologinio atsako praradimo priežastys, reikia apsvarstyti galimybę padidinti dozę, kaip aprašyta anksčiau atitinkamai gydomai indikacijai (žr. 2 lentelę ir 3 lentelę).

Nutraukimas

Jei pacientams nesumažėja perpylimo poreikis (nuo perpylimo priklausoma β -talasemija sergantiems pacientams) arba nepadidėja Hb koncentracija nuo pradinio lygio neperpilant kraujo (nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantiems pacientams) arba nesumažėja perpylimo poreikis, įskaitant pradinės Hb koncentracijos nepadidėjimą (MDS sergantiems pacientams), po 9 gydymo savaičių (3 dozių), kai skiriama didžiausia dozė, ir jei nepavyko rasti alternatyvių paaiškinimų, kodėl nereaguojama į vaistinį preparatą (pvz., kraujavimas, chirurginė operacija, kitos gretutinės ligos), arba jei kuriuo nors metu pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, Reblozyl vartojimą reikia nutraukti.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Pradinės Reblozyl dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie β -talasemija sergančius ≥ 60 metų pacientus nepakanka.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pradinės dozės koreguoti nereikia pacientams, kurių bendrojo bilirubino (BIL) kiekis yra didesnis nei viršutinė normos riba (VNR) ir (arba) alanino aminotransferazės (ALT) ar aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas yra $< 3 \times$ VNR (žr. 5.2 skyrių).

Dėl duomenų trūkumo pacientams, kurių ALT ar AST aktyvumas ≥ 3 kartus viršija VNR ar kepenų pažeidimas pagal CTCAE klasifikaciją yra ≥ 3 laipsnio, specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio stiprumo inkstų funkcijos sutrikimas (individualus apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (*angl. estimated glomerular filtration rate, eGFR*) yra nuo 30 iki 89 ml/min), pradinės dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (individualus $eGFR < 30$ ml/min.), specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima dėl klinikinių duomenų trūkumo (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą nustatomas inkstų funkcijos

sutrikimas, nustatyta didesnė ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Todėl reikia atidžiai stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų ir atitinkamai koreguoti dozę (žr. 6 lentelę).

Vaikų populiacija

Reblozyl nėra skirtas vaikų populiacijai mielodisplazinių sindromų indikacijoms arba jaunesniems nei 6 metų vaikams, sergantiems β -talasemija. Reblozyl saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 6 metų iki mažiau nei 18 metų amžiaus, sergantiems β -talasemija, dar neištirti. Iki klinikinių tyrimų duomenys pateikti 5.3 skyriuje.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Paruoštą Reblozyl tirpalą reikia švirkšti į žasto, šlaunies ar pilvo poodį. Reikia apskaičiuoti tikslią pacientui reikalingą paruošto tirpalo dozę ir lėtai ištraukti iš vienkartinės dozės flakono (-ų) į švirkštą.

Rekomenduojamas didžiausias vaistinio preparato tūris injekcijos vietoje yra 1,2 ml. Jei reikia daugiau nei 1,2 ml, visas tūris turi būti padalytas į atskiras panašaus tūrio injekcijas ir suleidžiamas į skirtingas vietas, naudojant tą pačią anatinę vietą, bet priešingose kūno pusėse.

Jei reikia kelių injekcijų, kiekvienai injekcijai po oda reikia naudoti naują švirkštą ir adatą. Turėtų būti skiriama ne daugiau kaip viena dozė iš vieno flakono.

Jei paruoštas Reblozyl tirpalas buvo atšaldytas, 15–30 minučių prieš injekciją jį reikia išimti iš šaldytuvo, kad jis pasiektų kambario temperatūrą. Dėl to injekcija bus malonesnė.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Pacientai, kuriems reikalingas gydymas EMH darinių augimui kontroliuoti (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Tromboemboliniai reiškiniai

Pagrindinio tyrimo dvigubai koduotoje fazėje, kurioje dalyvavo nuo kraujo perpylimo priklausoma β -talasemija sergantys pacientai, tromboemboliniai reiškiniai (TER) pasireiškė 3,6 % (8/223) pacientų, gydytų luspaterceptu, o pagrindinio tyrimo atvirojoje fazėje, kurioje dalyvavo nuo kraujo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantys pacientai, – 0,7 % (1/134) pacientų. Pranešti TER yra giliųjų venų trombozė (GVT), vartų venos trombozė, plaučių embolija, išeminis insultas ir paviršinis tromboflebitas (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, patyrusiems TER, buvo atlikta splenektomija ir jie turėjo bent vieną kitą TER išsivystymo rizikos veiksnį (pvz., trombocitozė anamnezėje arba kartu vartojamas pakaitinis hormonų gydymas). TER pasireiškimas nebuvo susijęs su padidėjusia Hb koncentracija. Galimą gydymo

luspaterceptu naudą reikėtų įvertinti atsižvelgiant į galimą TER riziką β-talasemija sergantiems pacientams, kuriems yra atlikta splenektomija ir kurie turi kitų TER išsivystymo rizikos veiksnių. Remiantis dabartinėmis klinikinėmis gairėmis, β-talasemija sergantiems pacientams, kuriems yra padidėjusi TER rizika, turėtų būti apsvaistyta trombozės profilaktikos galimybė.

MDS sergantiems pacientams TER buvo nustatyta 3,9 % (13 iš 335) pacientų, gydytų luspaterceptu. Praneštos TER apėmė smegenų išemiją ir cerebrovaskulinį reiškinių 1,2 % (4 iš 335) pacientų. Visos TER pasireiškė pacientams, kuriems buvo reikšmingų rizikos veiksnių (prieširdžių virpėjimas, insultas arba širdies nepakankamumas ir periferinė kraujagyslių liga), ir nekoreliavo su padidėjusia Hb koncentracija, trombocitų kiekiu arba hipertenzija.

Ekstrameduliniai hemopoeziniai dariniai

Pagrindiniame tyrime ir ilgalaikiame tolesnio stebėjimo tyrime, kuriuose dalyvavo nuo perpylimo priklausoma β-talasemija sergantys pacientai, 3,2 % (10 iš 315) luspaterceptu gydytų pacientų organizme nustatyti ekstrameduliniai hemopoeziniai (EMH) dariniai. Nugaros smegenų kompresija dėl EMH darinių pasireiškė 1,9 % (6 iš 315) pacientų, gydytų luspaterceptu (žr. 4.8 skyrių).

Pagrindiniame tyrime, kuriame dalyvavo nuo perpylimo nepriklausoma β-talasemija sergantys pacientai, 6,3 % (6 iš 96) luspaterceptu gydytų pacientų organizme nustatyti EMH dariniai. Nugaros smegenų kompresija dėl EMH darinių pasireiškė 1 % (1 iš 96) pacientų, gydytų luspaterceptu. Atvirosios tyrimo dalies metu EMH dariniai nustatyti dar 2 pacientų organizme, iš viso 8 iš 134 (6 %) pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems susidarė EMH darinių, gydymo metu šie dariniai gali pasunkėti ir atsirasti komplikacijų. Požymiai ir simptomai gali skirtis priklausomai nuo anatomicinės vietos. Pacientus gydymo pradžioje ir gydymo metu reikia stebėti, ar nepasireiškia simptomų ir požymių arba komplikacijų, atsirandančių dėl EMH darinių ir gydyti pagal klinikines rekomendacijas. Gydymą luspaterceptu reikia nutraukti, jeigu atsiranda sunkių komplikacijų dėl EMH darinių.

Kraujospūdžio padidėjimas

Pagrindiniuose tyrimuose MDS ir β-talasemija sergantiems pacientams, gydytiems luspaterceptu, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis padidėjo vidutiniškai iki 5 mmHg, palyginti su pradiniu (žr. 4.8 skyrių).

Nuo perpylimo nepriklausoma β-talasemija sergantiems pacientams, gydytiems luspaterceptu, pirmus 12 gydymo mėnesių nustatytas padidėjęs hipertenzijos dažnis (žr. 4.8 skyrių).

Gydymą reikia pradėti tik, jeigu tinkamai kontroliuojamas kraujospūdis. Prieš kiekvieną luspatercepto vartojimą reikia stebėti kraujospūdį. Gali reikėti koreguoti luspatercepto dozę arba atidėti gydymą; pacientai turi būti gydomi nuo hipertenzijos pagal galiojančias klinikines gaires (žr. 6 lentelę 4.2 skyriuje). Esant nuolatinei hipertenzijai arba pasunkėjus esamai hipertenzijai, reikia pakartotinai įvertinti galimą gydymo Reblozyl naudą.

Trauminis lūžis

Nuo perpylimo priklausoma β-talasemija sergantiems pacientams trauminiai lūžiai nustatyti 0,4 % (1 iš 223) pacientų, gydytų luspaterceptu.

Nuo perpylimo nepriklausoma β-talasemija sergantiems pacientams trauminiai lūžiai nustatyti 8,3 % (8 iš 96) pacientų, gydytų luspaterceptu. Pacientus reikia informuoti apie trauminio lūžio riziką.

Pagalbinės medžiagos

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Sudėtyje yra polisorbato 80

Šio vaisto kiekviename 25 mg flakone yra 0,1 mg polisorbato 80, o kiekviename 75 mg flakone yra 0,3 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alergines reakcijas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Kartu vartojamos geležies chelatus sudarančios medžiagos luspatercepto farmakokinetikai įtakos neturėjo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir (arba) moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Reblozyl metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės dozės. Prieš pradėdant gydymą Reblozyl, vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą ir pateikti paciento kortelę.

Nėštumas

Gydymo Reblozyl negalima pradėti, jei moteris yra nėščia (žr. 4.3 skyrių). Duomenų apie Reblozyl vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Reblozyl draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Jei pacientė pastoja, Reblozyl vartojimą reikia nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar luspatercepto ir jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Luspatercepto buvo aptikta žiurkių piene (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą gydymo Reblozyl metu ir 3 mėnesius po paskutinės dozės, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Reblozyl dėl nežinomo nepageidaujamo luspatercepto poveikio naujagimiams / kūdikiams.

Vaisingumas

Luspatercepto poveikis žmonių vaisingumui nežinomas. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, luspaterceptas gali pakenkti moters vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Reblozyl silpnai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Gebėjimas reaguoti atliekant šias užduotis gali pablogėti dėl nuovargio, galvos svaigimo, svaigulio ar sinkopės pavojaus (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientams reikia patarti būti atsargiems, kol jie išsiaiškins apie bet kokią poveikį jų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

- *Mielodisplaziniai sindromai*

Dažniausiai pranešamos Reblozyl gydomiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (bent 15 % pacientų) buvo nuovargis, viduriavimas, pykinimas, astenija, svaigulys, periferinė edema ir nugaros skausmas. Dažniausiai pranešamos ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (bent 2 % pacientų) buvo hipertenzijos reiškiniai (12,5 %), sinkopė

(3,6 %), dusulys (2,7 %), nuovargis (2,4 %) ir trombocitopenija (2,4 %). Dažniausiai pranešamos sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (bent 1 % pacientų) buvo šlapimo takų infekcija (1,8 %), dusulys (1,5 %) ir nugaros skausmas (1,2 %).

Astenija, nuovargis, pykinimas, viduriavimas, hipertenzija, dusulys, svaigulys ir galvos skausmas dažniau pasireiškė per pirmuosius 3 gydymo mėnesius.

Gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamo reiškinių 10,1 % pacientų, gydytų luspaterceptu. Dažniausia priežastis, dėl kurios gydymas luspatercepto grupėje buvo nutrauktas, buvo esamo MDS progresavimas.

24,3 % luspaterceptu gydytų pacientų reikėjo atidėti dozę dėl to, kad paciento Hb koncentracija prieš vartojamą dozę buvo ≥ 12 g/dl.

- *Nuo perpylimo priklausoma β -talasemija*

Dažniausiai pranešamos Reblozyl gydomiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (bent 15 % pacientų) buvo galvos skausmas, kaulų skausmas ir artralgija. Dažniausiai pranešama ≥ 3 laipsnio nepageidaujama reakcija į vaistą buvo hiperurikemija. Sunkiausios pranešamos nepageidaujamos reakcijos buvo tromboemboliniai giliųjų venų trombozės atvejai, išeminis insultas, vartų venos trombozė ir plaučių embolija (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų skausmas, astenija, nuovargis, svaigulys ir galvos skausmas dažniau pasireiškė per pirmuosius 3 gydymo mėnesius.

Gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamos reakcijos 2,6 % pacientų, gydytų luspaterceptu. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas luspatercepto grupėje buvo nutrauktas, buvo artralgija, nugaros skausmas, kaulų skausmas ir galvos skausmas.

- *Nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija*

Dažniausiai pranešamos Reblozyl gydomiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (bent 15 % pacientų) buvo kaulų skausmas, galvos skausmas, artralgija, nugaros skausmas, prehipertenzija ir hipertenzija. Dažniausiai pranešama ≥ 3 laipsnio ir sunkiausia nepageidaujama reakcija (bent 2 % pacientų) buvo trauminis lūžis. Nugaros smegenų kompresija dėl EMH darinių pasireiškė 1 % pacientų.

Kaulų skausmas, nugaros skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, artralgija, galvos skausmas ir prehipertenzija dažniau pasireiškė per pirmuosius 3 gydymo mėnesius.

Dauguma nepageidaujamų reakcijų į vaistą buvo nesunkios ir dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo. Gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamos reakcijos 3,1 % pacientų, gydytų luspaterceptu. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, buvo nugaros smegenų kompresija, ekstramedulinė hemopoezė ir artralgija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Didžiausias pacientams pasireiškęs kiekvienos nepageidaujamos reakcijos dažnis, pastebėtas ir praneštas pagrindiniuose MDS, β -talasemijos tyrimuose ir ilgalaikiame tolesnio stebėjimo tyrime, nurodytas 7 lentelėje toliau. Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir pirmenybinį terminą. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

7 lentelė: Pacientams, gydomiems vaistiniu preparatu Reblozyl nuo MDS ir (arba) β -talasemijos, pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) keturiuose pagrindiniuose tyrimuose

Organų sistemų klasė	Pirmenybinis terminas	Dažnis (visų sunkumo laipsnių) sergant MDS	Dažnis (visų sunkumo laipsnių) sergant β -talasemija
Infekcijos ir infestacijos	Bronchitas	Dažnas	Dažnas ^a
	Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas	Dažnas ^a
	Kvėpavimo takų infekcija	Dažnas	
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas	Labai dažnas ^a
	Gripas	Dažnas	Labai dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Ekstramedulinė hemopoezė ^{VI}	Dažnis nežinomas ^{VII}	Dažnas
	Trombocitopenija	Dažnas	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas ^{I, VI}	Dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperurikemija	Dažnas	Dažnas
	Dehidratacija	Dažnas	
	Sumažėjęs apetitas	Dažnas	
	Elektrolitų disbalansas ^{IX}	Labai dažnas	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Dažnas	Labai dažnas ^b
	Nerimas	Dažnas	Dažnas
	Dirglumas		Dažnas
	Sumišimo būseną	Dažnas	
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Labai dažnas	Labai dažnas
	Galvos skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Migrena		Dažnas ^b
	Nugaros smegenų kompresija ^{VI}		Dažnas
	Sinkopė / presinkopė	Dažnas	Dažnas ^a Dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Galvos svaigimas / padėties galvos svaigimas	Dažnas	Dažnas ^a Dažnas
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas	Dažnas	
	Širdies nepakankamumas	Dažnas	

Organų sistemų klasė	Pirmenybinis terminas	Dažnis (visų sunkumo laipsnių) sergant MDS	Dažnis (visų sunkumo laipsnių) sergant β -talasemija
Kraujagyslių sutrikimai	Prehipertenzija		Labai dažnas ^b
	Hipertenzija ^{II, VI}	Labai dažnas	Labai dažnas
	Tachikardija	Dažnas	
	Tromboemboliniai reiškiniai ^{IV, VI}	Dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Labai dažnas	
	Kraujavimas iš nosies	Dažnas	Dažnas ^b
	Dusulys ^{VIII}	Labai dažnas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Dažnas	Labai dažnas ^b
	Pilvo diskomfortas	Dažnas	
	Viduriavimas	Labai dažnas	Labai dažnas ^a
	Pykinimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Hiperhidrozė	Dažnas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Artralgija ^{VI}	Dažnas	Labai dažnas
	Kaulų skausmas ^{VI}	Dažnas	Labai dažnas
	Mialgija	Dažnas	
	Raumenų silpnumas	Dažnas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija		Dažnas ^b
	Albuminurija		Dažnas ^b
	Inkstų pažeidimas ^X	Dažnas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Ekstrakardialinis krūtinės skausmas	Dažnas	
	Į gripą panaši liga	Dažnas	
	Nuovargis	Labai dažnas	Labai dažnas ^a
	Astenija	Labai dažnas	Labai dažnas
	Reakcijos injekcijos vietoje ^{III, VI}	Dažnas	Dažnas
	Periferinė edema	Labai dažnas	

Organų sistemų klasė	Pirmenybinis terminas	Dažnis (visų sunkumo laipsnių) sergant MDS	Dažnis (visų sunkumo laipsnių) sergant β-talasemija
Tyrimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Dažnas	Dažnas ^V
	Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	Dažnas	Labai dažnas ^V
	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	Dažnas	Labai dažnas ^V
	Padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas	Dažnas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Trauminis lūžis ^{VI}		Dažnas ^b

Keturi pagrindiniai tyrimai yra ACE-536-MDS-001 (gydymo ESP nepaveikiami arba jo netoleruojantys MDS sergantys pacientai, ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536--B-THAL-001 (nuo perpylimo priklausoma β-talasemija) ir ACE-536-B-THAL-002 (nuo perpylimo nepriklausoma β-talasemija).

^I Padidėjęs jautrumas apima akių vokų edemą, padidėjusį jautrumą vaistams, veido patinimą, periorbitalinę edemą, veido edemą, angioneurozinę edemą, lūpų patinimą, vaistų sukeltą išbėrimą.

^{II} Hipertenzija apima pirminę hipertenziją, hipertenziją ir hipertenzinę krizę.

^{III} Injekcijos vietos reakcijos yra injekcijos vietos eritema, niežėjimas injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje ir išbėrimas injekcijos vietoje.

^{IV} TER apima giliųjų venų trombozę, vartų venos trombozę, išeminį insultą ir plaučių emboliją.

^V Dažnis paremtas visų laipsnių laboratorinių tyrimų duomenimis.

^{VI} Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ 4.8 skyriuje.

^{VII} Nustatyta tik po pateikimo rinkai.

^{VIII} Dusulys apima fizinio krūvio sukeltą dusulį, nustatytą atliekant tyrimą ACE-536-MDS-002.

^{IX} Elektrolitų disbalansas apima kaulų, kalcio, magnio ir fosforo metabolizmo sutrikimus bei elektrolitų ir skysčių pusiausvyros būklę.

^X NRV apima panašius / grupuotus terminus.

^a NRV, nustatytos atliekant nuo perpylimo priklausomos β-talasemijos tyrimą ACE-536-B-THAL-001.

^b NRV, nustatytos atliekant nuo perpylimo nepriklausomos β-talasemijos tyrimą ACE-536-B-THAL-002.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kaulų skausmas

Kaulų skausmas nustatytas 2,4 % MDS sergančių pacientų, gydomų luspaterceptu, visi reiškiniai buvo 1-2 laipsnio.

Kaulų skausmas pasireiškė 19,7 % nuo perpylimo priklausoma β-talasemija sergančių pacientų, gydomų luspaterceptu (8,3 % – placebo), dauguma reiškinių (41 iš 44) buvo 1-2 laipsnio, 3 reiškiniai – 3 laipsnio. Vienas iš 44 reiškinių buvo sunkus, dėl 1 reiškinio reikėjo nutraukti gydymą. Kaulų skausmas dažniausiai pasireiškė per pirmuosius 3 mėnesius (16,6 %), palyginti su 4-6 mėnesiais (3,7 %).

Kaulų skausmas pasireiškė 36,5 % pacientų, sergančių nuo perpylimo nepriklausoma β-talasemija, gydytų luspaterceptu (6,1 % – placebo), dauguma reiškinių (32 iš 35 reiškinių) buvo 1-2 laipsnio, 3 reiškiniai – 3 laipsnio. Dėl kaulų skausmo gydymo nutraukti nereikėjo nė vienam pacientui.

Artralgija

Artralgija pasireiškė 7,2 % pacientų, sergančių MDS, gydytų luspaterceptu, 0,6 % reiškinių buvo ≥ 3 laipsnio.

Artralgija pasireiškė 19,3 % pacientų, sergančių nuo perpylimo priklausoma β -talasemija, gydytų luspaterceptu (11,9 % – placebo), 2 pacientams (0,9 %) dėl artralgijos gydymas buvo nutrauktas.

Artralgija pasireiškė 29,2 % pacientų, sergančių nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija, gydytų luspaterceptu (14,3 % – placebo), dauguma reiškinių (26 iš 28 reiškinių) buvo 1-2 laipsnio, 2 reiškiniai – 3 laipsnio. 1 pacientui (1 %) dėl artralgijos gydymas buvo nutrauktas.

Hipertenzija

MDS ir β -talasemija sergančių pacientų, gydomų luspaterceptu, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis vidutiniškai padidėjo iki 5 mmHg, palyginti su pradiniu įvertinimu, ir toks poveikis nebuvo stebėtas pacientams, vartojusiems placebo.

Hipertenzijos reiškiniai pasireiškė 12,5 % MDS sergančių pacientų, gydytų luspaterceptu (9,2 % – placebo). 3 laipsnio hipertenzija pasireiškė 25 iš 335 pacientų (7,5 %), gydytų luspaterceptu (3,9 % – placebo).

Hipertenzija pasireiškė 19,8 % pacientų, sergančių nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija, gydytų luspaterceptu (2 % – placebo). Pacientams, gydytiems luspaterceptu, dauguma reiškinių (16 iš 19 reiškinių) buvo 1-2 laipsnio, 3 reiškiniai – 3 laipsnio (3,1 %) (0 % – placebo). Nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantiems pacientams, gydytiems luspaterceptu, iki 8-12 mėnesių trukusiu laikotarpiu nustatytas padidėjęs hipertenzijos dažnis. Žr. 4.4 skyrių.

Hipertenzija pasireiškė 8,1 % nuo perpylimo priklausoma β -talasemija sergančių pacientų, gydytų luspaterceptu (2,8 % – placebo). Žr. 4.4 skyrių. Buvo pranešta apie 3 laipsnio reiškinius 4-iems (1,8 %) luspaterceptu gydytiems pacientams (0 % – placebo).

Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio jautrumo tipo reakcijos apėmė akių vokų edemą, padidėjusį jautrumą vaistiniams preparatams, veido patinimą, periorbitalinę edemą, veido edemą, angioneurozinę edemą, lūpų patinimą, vaistinių preparatų sukeltą išbėrimą.

Padidėjusio jautrumo tipo reakcijos pasireiškė 4,6 % MDS sergančių pacientų (2,6 % – placebo), luspaterceptu gydomiems pacientams visi reiškiniai buvo 1-2 laipsnio.

Veido edema pasireiškė 3,1 % nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantiems pacientams (0 % – placebo).

Padidėjusio jautrumo tipo reakcijos pasireiškė 4,5 % nuo perpylimo priklausoma β -talasemija sergančių pacientų, gydomų luspaterceptu (1,8 % – placebo), visi reiškiniai buvo 1-2 laipsnio. Dėl padidėjusio jautrumo gydymą reikėjo nutraukti 1 pacientui (0,4 %).

Reakcija injekcijos vietoje

Reakcijos injekcijos vietoje apėmė eritemą injekcijos vietoje, niežėjimą injekcijos vietoje, patinimą injekcijos vietoje ir išbėrimą injekcijos vietoje.

Apie reakcijas injekcijos vietoje pranešė 3,6 % MDS sergančių pacientų.

Apie reakcijas injekcijos vietoje pranešė 2,2 % nuo perpylimo priklausoma β -talasemija (placebo grupėje – 1,8 %) sergančių pacientų, kur visi reiškiniai buvo 1 laipsnio ir nė vienas iš jų nelėmė gydymo nutraukimo.

Apie reakcijas injekcijos vietoje pranešė 5,2 % nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergančių pacientų (placebo grupėje – 0 %), visi reiškiniai buvo 1 laipsnio ir nė vienas iš jų nelėmė gydymo nutraukimo.

Tromboemboliniai reiškiniai

TER apėmė giliųjų venų trombozę, vartų venos trombozę, išeminį insultą ir plaučių emboliją.

TER pasireiškė 3,9 % MDS sergančių pacientų (3,9 % – placebo). Praneštos TER apėmė smegenų išemiją ir cerebravaskulinį reiškinį 1,2 % pacientų. Visos TER pasireiškė pacientams, kuriems buvo reikšmingų rizikos veiksnių (prieširdžių virpėjimas, insultas arba širdies nepakankamumas ir periferinė kraujagyslių liga), ir nekoreliavo su padidėjusia Hb koncentracija, trombocitų kiekiu arba hipertenzija. Žr. 4.4 skyrių.

TER pasireiškė 3,6 % nuo perpylimo priklausoma β -talasemija sergančių pacientų, vartojusių luspaterceptą (0,9 % – placebo).

Pagrindinio tyrimo atvirojoje fazėje, kurioje dalyvavo nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantys pacientai, TER (paviršinis tromboflebitas) pasireiškė 0,7 % pacientų.

Visi TER buvo nustatyti pacientams, kuriems buvo atlikta splenektomija ir kurie turėjo bent vieną kitą rizikos veiksnių. Žr. 4.4 skyrių.

Ekstrameduliniai hemopoeziniai dariniai

EMH darinių susidarė 10 iš 315 (3,2 %) nuo perpylimo priklausoma β -talasemija sergančių pacientų, gydytų luspaterceptu (0 % – placebo). Penki reiškiniai buvo 1-2 laipsnio, 4 reiškiniai – 3 laipsnio ir 1 reiškinys – 4 laipsnio. Trims pacientams gydymas buvo nutrauktas dėl EMH darinių. Žr. 4.4 skyrių.

EMH darinių susidarė 6 iš 96 (6,3 %) nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergančių pacientų, gydytų luspaterceptu (2 % – placebo). Dauguma jų (5 iš 6) buvo 2 laipsnio ir 1 buvo 1 laipsnio. Vienam pacientui gydymas buvo nutrauktas dėl EMH darinių. Atvirosios tyrimo dalies metu EMH dariniai nustatyti dar 2 pacientų organizme, iš viso 8 iš 134 (6,0 %) pacientų. Dauguma jų (7 iš 8) buvo 1-2 laipsnio ir buvo išgydomi taikant standartinę klinikinę praktiką. 6 iš 8 pacientų po reiškinio atsiradimo gydymas buvo tęsiamas. Žr. 4.4 skyrių.

EMH darinių taip pat gali susidaryti po ilgalaikio gydymo luspaterceptu (t. y., po 96 savaičių).

Nugaros smegenų kompresija

Nugaros smegenų kompresija dėl EMH darinių pasireiškė 6 iš 315 (1,9 %) nuo perpylimo priklausoma β -talasemija sergančių pacientų, gydytų luspaterceptu (0 % – placebo). Keturiems pacientams gydymas buvo nutrauktas dėl ≥ 3 laipsnio nugaros smegenų kompresijos.

Nugaros smegenų kompresija dėl EMH darinių pasireiškė 1 iš 96 (1 %) nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergančiam pacientui, kuriam anksčiau buvo EHM darinių, gydytam luspaterceptu (0 % – placebo). Pacientui gydymas buvo nutrauktas dėl 4 laipsnio nugaros smegenų kompresijos. Žr. 4.4 skyrių.

Trauminis lūžis

Trauminis lūžis nustatytas 1 (0,4 %) nuo perpylimo priklausoma β -talasemija sergantiems pacientams, gydytiems luspaterceptu (0 % – placebo).

Trauminis lūžis nustatytas 8 (8,3 %) nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantiems pacientams, gydytiems luspaterceptu (2 % – placebo), ≥ 3 laipsnio reiškiniai nustatyti 4 pacientams (4,2 %), gydytiems luspaterceptu ir 1 pacientui (2 %), gydytam placebo.

Imunogeniškumas

Klinikinių MDS tyrimų metu atlikta 395 MDS sirgusių pacientų, kurie buvo gydomi luspaterceptu ir kuriems buvo vertinamas antikūnų prieš luspaterceptą buvimas, duomenų analizė parodė, kad 36 (9,1 %) MDS sergantiems pacientams tyrimo dėl gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš luspaterceptą rezultatai buvo teigiami, įskaitant 18 (4,6 %) pacientų, kuriems nustatyta neutralizuojančių antikūnų prieš luspaterceptą.

Klinikinių nuo perpylimo priklausomos ir nuo perpylimo nepriklausomos β -talasemijos tyrimų metu atlikta 380 β -talasemija sirgusių pacientų, kurie buvo gydomi luspaterceptu ir kuriems buvo vertinamas antikūnų prieš luspaterceptą buvimas, duomenų analizė parodė, kad 7 (1,84 %) pacientams tyrimo dėl gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš luspaterceptą rezultatai buvo teigiami, įskaitant 5 (1,3 %) pacientus, kuriems nustatyta neutralizuojančių antikūnų prieš luspaterceptą.

Pastebėta luspatercepto koncentracijos serume mažėjimo tendencija, jei buvo nustatoma antikūnų prieš luspaterceptą. Pacientams, kuriems nustatyta antikūnų prieš luspaterceptą, sunkių sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų nenustatyta. Nebuvo jokio ryšio tarp padidėjusio jautrumo tipo reakcijų ar injekcijos vietos reakcijų pasireišimo ir antikūnų prieš luspaterceptą buvimo. Pacientams, kuriems nustatyta gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš luspaterceptą, buvo didesnė tikimybė, kad bus gydymo metu atsiradęs sunkus nepageidaujamas reiškinys (69,4 % [25 iš 36] pacientų, kurių tyrimo dėl gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš luspaterceptą rezultatai buvo teigiami, palyginti su 45,7 % [164 iš 359] pacientų, kurių tyrimo dėl gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš luspaterceptą rezultatai buvo neigiami) arba gydymo metu atsiradęs 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamas reiškinys (77,8 % [28 iš 36] pacientų, kurių tyrimo dėl gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš luspaterceptą rezultatai buvo teigiami, palyginti su 56,8 % [204 iš 359] pacientų, kurių tyrimo dėl gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš luspaterceptą rezultatai buvo neigiami), palyginti su pacientais TD MDS grupėje, kuriems nenustatyta antikūnų prieš luspaterceptą.

Kitos ypatingos populiacijos

MDS sergantys pacientai, kurių kaulų čiulpuose nėra žiedinių sideroblastų (RS-)

RS- pacientams yra didesnė tikimybė, kad bus sunkių nepageidaujamų reiškinų, gydymo metu atsiradusių 5 laipsnio nepageidaujamų reiškinų, nepageidaujamų reiškinų, dėl kurių reikės nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba sumažinti dozę, palyginti su pacientais, kurių kaulų čiulpuose yra žiedinių sideroblastų (RS+). Atliekant tyrimą ACE-536-MDS-002, RS- pacientams dažniau pasireiškė kai kurios nepageidaujamos reakcijos, palyginti su RS+ pacientais abiejose gydymo grupėse. Lyginant RS pogrupius luspatercepto grupėje, astenija, pykinimas, vėmimas, dispnėja, kosulys, tromboemboliniai reiškiniai, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ir trombocitopenija dažniau pasireiškė RS- pogrupyje.

MDS sergantys pacientai, kurių SF3B1 mutavimo būseną yra „nemutavęs“

Pacientams, kurių SF3B1 mutavimo būseną yra „nemutavęs“, yra didesnė tikimybė, kad bus 3 arba 4 laipsnio gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų reiškinų, sunkių nepageidaujamų reiškinų, 5 laipsnio gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų reiškinų, nepageidaujamų reiškinų, dėl kurių reikės nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti dozę ir laikinai nutraukti vartojimą, palyginti su pacientais, kurių SF3B1 mutavimo būseną yra „mutavęs“. Žinomos luspatercepto sukeliamos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis buvo ≥ 3 % didesnis nemutavusio SF3B1 luspatercepto grupės pogrupyje, apėmė vėmimą, dusulį ir hipertenziją.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus luspatercepto, Hb koncentracija gali padidėti virš norimo lygio. Perdozavus gydymą luspaterceptu reikia atidėti, kol Hb bus ≤ 11 g/dl.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo anemijos, kiti vaistiniai preparatai nuo anemijos, ATC kodas – B03XA06.

Veikimo mechanizmas

Luspaterceptas, eritroidų brendimą skatinantis preparatas, yra rekombinantinis sulietasis baltymas, kuris suriša pasirinktus transformuojančius augimo faktoriaus β (angl. *transforming growth factor- β* , TGF- β) superšeimos ligandus. Jungdamasis prie specifinių endogeninių ligandų (pvz., GDF-11, aktyvino B), luspaterceptas slopina Smad2/3 signalų perdavimą, sukeldamas eritroidų brendimą dauginant ir diferencijuojant vėlyvos stadijos eritroidinius pirmtakus (normoblastus) kaulų čiulpuose, taip atkuriant efektyvią eritropoezę. Smad2/3 signalų perdavimas yra neįprastai intensyvus ligų modeliuose, kuriems būdinga neveiksminga eritropoezė, t. y. MDS ir β -talasemijos atveju, bei MDS sergančių pacientų kaulų čiulpuose.

Somatinės mutacijos MDS sergantiems pacientams

Luspaterceptas buvo kliniškai naudingesnis ir pranašesnis už epoetino alfa pagal daugybines genomines mutacijas, kurios dažnai nustatomos sergant mažesnės rizikos MDS, išskyrus CBL genų mutacijas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

- *Mielodisplaziniai sindromai*

Luspatercepto veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant 3 fazės daugiacentrį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tyrimą COMMANDS (ACE-536-MDS-002), kurio metu buvo lyginami luspaterceptas ir epoetinas alfa pacientams, sergantiems anemija dėl labai mažos, mažos ar vidutinės rizikos MDS pagal Peržiūrėtą tarptautinę prognozavimo sistemą (angl. *International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R) arba kuriems yra mielodisplazinė ir (arba) mieloproliferacinė neoplazma ir kurių kaulų čiulpuose yra žiedinių sideroblastų bei trombocitozė (MDS/MPN RS-T) ESP negydytiems pacientams (kurių endogeninio sEPO kiekis buvo < 500 V/l), kuriems reikia raudonųjų kraujo ląstelių perpylimo. Kad būtų atrinkti dalyvauti tyrime, pacientams turėjo būti bent 8 paskutinės savaitės iki atsitiktinės atrankos atlikti perpylimai 2-6 RKL vienetų/8 savaitės. Pacientai, kuriems buvo delecijos 5q (del5q) MDS, į tyrimą įtraukti nebuvo.

Pacientai buvo gydomi bent 24 savaites, nebent pacientui pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, pacientas atsiėmė savo sutikimą arba atitiko bet kuriuos kitus gydymo nutraukimo kriterijus. Gydymas buvo tęsiamas ilgiau nei 24 savaites, jeigu buvo klinikinė nauda (apibrėžiama kaip perpylimo poreikio sumažėjimas ≥ 2 pRKL vienetais/8 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu) ir ligos neprogresavimas. Remiantis šių vertinimų rezultatais, pacientų gydymas buvo nutraukiamas ir jie dalyvavo tolesnio stebėjimo po gydymo tyrime arba jiems buvo toliau taikomas atvirasis gydymas (luspaterceptu arba epoetinu alfa) tol, kol pacientas atitiko pirmiau nurodytus kriterijus arba kol pacientui pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, pacientas atsiėmė savo sutikimą arba atitiko bet kuriuos kitus gydymo nutraukimo kriterijus.

Iš viso atsitiktinai buvo atrinkti 363 pacientai, kuriems kas 3 savaites po oda buvo suleidžiama 1 mg/kg luspatercepto (N = 182) arba kas savaitę buvo suleidžiama 450 V/kg epoetino alfa (N = 181). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal RKL perpylimo poreikį, RS būseną ir endogeninio eitropoetino (sEPO) kiekį serume pradinio įvertinimo metu. Buvo leidžiama du kartus padidinti luspatercepto dozės lygį (iki 1,33 mg/kg ir iki 1,75 mg/kg). Dozės buvo išlaikomos ir po to mažinamos atsiradus nepageidaujamų reakcijų, mažinamos, hemoglobiniui

padidėjus ≥ 2 g/dl nuo ankstesnio ciklo ir išlaikomos, jeigu hemoglobinas iki dozės vartojimo buvo ≥ 12 g/dl. Visiems pacientams buvo skiriamas geriausias palaikomasis gydymas (GPG), kuris apėmė RKL perpylimą, antibiotikų vartojimą, antivirusinį ir priešgrybelinį gydymą ir, prireikus, mitybos palaikymą. Šio tyrimo GPG neapėmė ESP vartojimo ne tyrimo gydymo tikslais. Pagrindinės pradinės ligos charakteristikos pacientams, sergantiems MDS, tyrime ACE-536-MDS-002 parodytos 8 lentelėje.

8 lentelė: Pacientų, sergančių MDS, pradinės demografinės ir ligos charakteristikos tyrime ACE-536-MDS-002

	Luspaterceptas (N = 182)	Epoetinas alfa (N = 181)
Demografiniai duomenys		
Amžius^a (metai)		
Mediana (min., maks.)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Amžiaus kategorijos, n (%)		
≤ 64 metai	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 metai	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Lytis, n (%)		
Vyrai	109 (59,9)	92 (50,8)
Moterys	73 (40,1)	89 (49,2)
Rasė, n (%)		
Azijiečiai	19 (10,4)	25 (13,8)
Juodaodžiai	2 (1,1)	0
Baltaodžiai	146 (80,2)	143 (79)
Nesurinkta arba nepranešta	15 (8,2)	13 (7,2)
Ligos charakteristikos		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Mediana (min., maks.)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Laikas nuo pradinės MDS diagnozės (mėn.)^c		
Mediana	7,97	5,13
EPO kiekio serume (V/l) kategorijos, n (%)^d		
≥ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
EPO kiekio serume mediana	77,245	85,370
Feritino kiekis serume (μg/l)		
Mediana (min., maks.)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Pradinis kraujo perpylimo poreikis / 8 savaitės^e (pRKL vienetai), n (%)		
< 4 vienetai	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 vienetai	64 (35,2)	70 (38,7)
MDS klasifikacija pagal PSO 2016 m. kriterijus pradinio įvertinimo metu, 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)
Trūksta duomenų	0	1 (0,6)

	Luspaterceptas (N = 182)	Epoetinas alfa (N = 181)
IPSS-R klasifikacijos rizikos kategorija, n (%)		
Labai maža	16 (8,8)	17 (9,4)
Maža	130 (71,4)	133 (73,5)
Vidutinė	34 (18,7)	29 (16,0)
Kita / trūksta duomenų	2 (1,1)	2 (1,1)
Žiedinių sideroblastų būseną (pagal PSO kriterijus), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Trūksta duomenų	0	1 (0,6)
SF3B1 mutavimo būseną, n (%)		
Mutavęs	114 (62,6)	101 (55,8)
Nemutavęs	65 (35,7)	72 (39,8)
Trūksta duomenų	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobinas; IPSS-R = peržiūrėta tarptautinė prognozavimo sistema (*angl. International Prognostic Scoring System-Revised*); MDS-SLD = MDS su vienos linijos displazija; MDS-MLD = MDS su kelių linijų displazija; MDS-RS-SLD = MDS su žiediniais sideroblastais su vienos linijos displazija; MDS-RS-MLD = MDS su žiediniais sideroblastais su kelių linijų displazija; MDS/MPN-RS-T = mielodisplazinės / mieloproliferacinės neoplazmos su žiediniais sideroblastais ir trombocitoze; RS+ = su žiediniais sideroblastais; RS- = be žiedinių sideroblastų; SF3B1 = splaisingo faktoriaus 3B subvieneto 1A MDS mutacija

^a Amžius buvo skaičiuojamas remiantis pacientų informuoto sutikimo pasirašymo data.

^b Taikant 14/3 dienų taisyklę (galima naudoti tik Hb vertes, kurios matuojamos praėjus bent 14 dienų po kraujo perpylimo, nebent per 3 dienas po Hb vertinimo buvo atliktas kitas kraujo perpylimas. Jeigu per 3 dienas po Hb vertinimo buvo atliktas kraujo perpylimas, bus naudojama ta vertė, nepaisant to, kad praėjo < 14 dienų po kraujo perpylimo), pradinė Hb vertė (veiksmingumas) buvo apibrėžta kaip mažiausia Hb vertė, nustatyta centrinės, vietinės laboratorijos arba Hb vertė iki kraujo perpylimo, remiantis kraujo perpylimo įrašais, per 35 dienas iki pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo.

^c Mėnesių skaičius nuo pradinės diagnozės datos iki informuoto asmens sutikimo datos.

^d Pradinis EPO buvo apibrėžtas kaip didžiausia EPO vertė per 35 dienas iki pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo.

^e Surinkta per 8 savaites prieš atrinkimą atsitiktinių imčių būdu.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinami toliau.

9 lentelė: Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems MDS, tyrime

ACE-536-MDS-002

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 182)	Epoetinas alfa (N = 181)
Pirminė vertinamoji baigtis		
• RKL-PN 12 savaičių su susijusiu viena laikiu vidutinės Hb koncentracijos padidėjimu ≥ 1,5 g/dl (1-24 savaitės)		
Atsaką pasiekusių skaičius (atsako dažnis %) (95 % PI)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Bendras rizikos skirtumas (95 % PI) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p vertė	< 0,0001	
Šansų santykis (95 % PI) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 182)	Epoetinas alfa (N = 181)
<i>Antrinės vertinamosios baigtys</i>		
● HP-E pagal Tarptautinės darbo grupės (IWG) kriterijus ≥ 8 savaitės (1-24 savaitės) ^b		
Atsaką pasiekusiųjų skaičius (atsako dažnis %) (95 % PI)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Bendras rizikos skirtumas (95 % PI) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p vertė	< 0,0001	
Šansų santykis (95 % PI) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
● RKL-PN 24 savaites (1-24 savaitės)		
Atsaką pasiekusiųjų skaičius (atsako dažnis %) (95 % PI)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Bendras rizikos skirtumas (95 % PI) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p vertė	0,0003	
Šansų santykis (95 % PI) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
● RKL-PN ≥ 24 savaites (1-48 savaitės)		
Atsaką pasiekusiųjų skaičius (atsako dažnis %) (95 % PI)	163 99 (60,7) (52,8; 68,3)	167 66 (39,5) (32,1; 47,4)
Bendras rizikos skirtumas (95 % PI) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p vertė	p < 0,0001 ^c	
Šansų santykis (95 % PI) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = hemoglobinas; RKL = raudonųjų kraujo ląstelių perpylimas

^a Remiantis CMH testu, stratifikuotu pagal pradinio RKL perpylimo poreikį (< 4 , ≥ 4 pRKL vienetai), RS būseną (RS+, RS-) ir sEPO kiekį (≤ 200 , > 200 V/l). Pateikiama vienuose p vertė.

^b HP-E = hematologinis pagerėjimas – eritroidai. Tarptautinės darbo grupės (IWG) 2006 m. HP-E kriterijus atitinkančių pacientų dalis išliko 56 dienas iš eilės nurodytu gydymo laikotarpiu. Pacientams, kurių pradinis RKL perpylimo poreikis buvo ≥ 4 vienetai / 8 savaites, HP-E buvo apibrėžtas kaip RKL perpylimų sumažėjimas mažiausiai 4 vienetais per 8 savaites. Pacientams, kuriems pradinis RKL perpylimo poreikis buvo < 4 vienetai / 8 savaites, mHP-E buvo apibrėžtas kaip vidutinis Hb koncentracijos padidėjimas $\geq 1,5$ g/dl 8 savaites, jei nebuvo atliekamas RKL perpylimas.

^c Vardinė p vertė

Gydymo luspaterceptu poveikis RKL-PN ≥ 12 savaitių ir Hb koncentracijos padidėjimas $\geq 1,5$ g/dl buvo didesnis nei gydymo epoetinu alfa visų kliniškai reikšmingų pradinių demografinių ir ir daugumos ligos charakteristikų pogrupiuose, išskyrus pacientams be žiedinių sideroblastų, kai gydymo luspaterceptu poveikis buvo panašus į gydymo epoetinu alfa.

- *Mielodisplaziniai sindromai gydymo ESP nepaveikiamiems arba jo netoleruojantiems pacientams*

Luspatercepto veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 3 fazės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime MEDALIST (ACE-536-MDS-001) suaugusiems pacientams, sergantiems anemija, kuriems reikia RKL perpylimo (≥ 2 vienetų per 8 savaites) dėl labai mažos, mažos ar vidutinės rizikos MDS pagal IPSS-R ir kurių kaulų čiulpuose yra žiedinių sideroblastų (> 15 %). Pacientai, kurie sirgo MDS su 5q delecija (del5q), nebuvo įtraukti į tyrimą. Buvo reikalaujama, kad pacientai anksčiau būtų buvę gydyti ESP ir jiems nustatytas nepakankamas atsakas, kad būtų netinkami gydymui ESP

(apibrėžiama kaip nustatyta maža atsako į ESP gydymą tikimybė, o eritropoetino kiekis serume (EPO) > 200 V/l), arba kad netoleruotų gydymo ESP.

Abiejų grupių pacientai buvo gydomi 24 savaites, tada tęsė gydymą, jei patyrė klinikinę naudą ir nebuvo ligos progresavimo. Tyrimas buvo atkoduotas analizės tikslais, kai visi pacientai buvo gydyti bent 48 savaites arba nutraukė gydymą.

Iš viso atsitiktinai buvo atrinkti 229 suaugę pacientai, kuriems kas 3 savaites po oda buvo suleidžiama po 1 mg/kg luspatercepto (N = 153) arba placebo (N = 76). Iš viso 128 (83,7 %) ir 68 (89,5 %) pacientai, gydyti atitinkamai luspaterceptu ir placebo, baigė 24 gydymo savaites. Iš viso 78 (51 %) ir 12 (15,8 %) pacientų, gydytų atitinkamai luspaterceptu ir placebo, baigė 48 gydymo savaites. Dozė buvo titruojama iki 1,75 mg/kg. Dozė galėjo būti atidėta arba sumažinta priklausomai nuo Hb koncentracijos. Visiems pacientams buvo leidžiama skirti geriausią palaikomąjį gydymą (GPG), kuris apėmė RKL perpylimą, geležies chelatus formuojančias medžiagas, antibiotikų vartojimą, antivirusinį ir priešgrybelinį gydymą ir, prireikus, mitybos palaikymą. Pagrindinės pradinės ligos charakteristikos pacientams, sergantiems MDS, tyrime ACE-536-MDS-001 parodytos 10 lentelėje.

10 lentelė: Pacientų, sergančių MDS, kurių čiulpų blastų dalis yra < 5 %, pradinės demografinės ir ligos charakteristikos tyrime ACE-536-MDS-001

	Luspaterceptas (N = 153)	Placebas (N = 76)
Demografiniai duomenys		
Amžius^a (metai)		
Mediana (min., maks.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Amžiaus kategorijos, n (%)		
≤ 64 metai	29 (19,0)	16 (21,1)
65–74 metai	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Lytis, n (%)		
Vyras	94 (61,4)	50 (65,8)
Moteris	59 (38,6)	26 (34,2)
Rasė, n (%)		
Juodaodžiai	1 (0,7)	0 (0,0)
Baltaodžiai	107 (69,9)	51 (67,1)
Nesurinkta arba nepranešta	44 (28,8)	24 (31,6)
Kita	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspaterceptas (N = 153)	Placebas (N = 76)
Ligos ypatybės		
EPO kiekio serume (V/l) kategorijos^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
Nuo 200 iki 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Trūksta duomenų	1 (0,7)	0
Serumo feritinas (µg/l)		
Mediana (min., maks.)	1 089,2 (64, 5 968)	1 122,1 (165, 5 849)
IPSS-R klasifikacijos rizikos kategorija, n (%)		
Labai maža	18 (11,8)	6 (7,9)
Maža	109 (71,2)	57 (75,0)
Vidutinė	25 (16,3)	13 (17,1)
Kita	1 (0,7)	0
Pradinis RKL perpylimo poreikis per 8 savaites^c, n (%)		
≥ 6 vienetai	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 ir < 8 vienetai	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 ir < 12 vienetai	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 vienetai	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 vienetai	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 ir < 6 vienetai	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 vienetai	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dl)		
Mediana (min., maks.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Mutavęs	149 (92,2)	65 (85,5)
Nemutavęs	12 (7,8)	10 (13,2)
Trūksta duomenų	0	1 (1,3)

EPO = eritropoetinas; Hb = hemoglobinas; IPSS-R = peržiūrėta tarptautinė prognozavimo sistema

^a Amžius buvo skaičiuojamas remiantis informuoto asmens sutikimo pasirašymo data.

^b Pradinis EPO buvo apibrėžtas kaip didžiausia EPO vertė per 35 dienas nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo.

^c Surinkta per 16 savaitių prieš atrinkimą atsitiktinių imčių būdu.

^d Pradinis Hb buvo apibrėžtas kaip paskutinė vertė, išmatuota pirmosios tiriamojo vaistinio preparato (TVP) dozės vartojimo dieną arba iki jos. Taikant 14/3 dienų taisyklę, pradinis Hb buvo apibrėžtas kaip mažiausia Hb vertė per 35 dienas nuo pirmosios TVP dozės vartojimo arba iki jos.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau.

11 lentelė: Veiksmingumas pacientams, sergantiems MDS, tyrime ACE-536-MDS-001

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 153)	Placebas (N = 76)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
• RKL-PN ≥ 8 savaites (1–24 savaitės) Atsaką pasiekusių skaičius (atsako dažnis %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Bendras atsako dažnio rizikos skirtumas (95 % PI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Šansų santykis (95 % PI) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p vertė ^a	< 0,0001	

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 153)	Placebas (N = 76)
Antrinės vertinamosios baigtys		
• RKL-PN ≥ 12 savaičių (1–24 savaitė) Atsaką pasiekusiųjų skaičius (atsako dažnis %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Bendras atsako dažnio rizikos skirtumas (95 % PI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Šansų santykis (95 % PI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p vertė ^a	0,0002	
• RKL-PN ≥ 12 savaičių (1–48 savaitė) Atsaką pasiekusiųjų skaičius (atsako dažnis %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Bendras atsako dažnio rizikos skirtumas (95 % PI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Šansų santykis (95 % PI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p vertė ^a	0,0003	
Perpylimo dažnis^c		
• 1–24 savaitė Perpylimo intervalų dažnis (95 % PI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Santykinė rizika palyginti su placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• 25–48 savaitė Perpylimo intervalų dažnis (95 % PI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Santykinė rizika palyginti su placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
RKL perpylimo vienetai^c		
• 1–24 savaitė Pradinio perpylimo poreikis < 6 vienetai/8 savaites Mažiausiųjų kvadrantų vidutinis pokytis (SP) 95 % PI mažiausiųjų kvadrantų vidutiniam pokyčiui	7,2(0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Mažiausiųjų kvadrantų vidutinis skirtumas (SP) (luspaterceptas palyginti su placebo)	-5,6 (1,01)	
95 % PI mažiausiųjų kvadrantų vidutinio skirtumo	-7,6, -3,6	
Pradinio perpylimo poreikis ≥ 6 vienetai/8 savaites Mažiausiųjų kvadrantų vidutinis pokytis (SP) 95 % PI mažiausiųjų kvadrantų vidutiniam pokyčiui	18,9 (0,93) 17,1; 20,8	23,7 (1,32) 21,1; 26,4
Mažiausiųjų kvadrantų vidutinis skirtumas (SP) (luspaterceptas palyginti su placebo)	-4,8 (1,62)	
95 % PI mažiausiųjų kvadrantų vidutiniam skirtumui	-8,0, -1,6	

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 153)	Placebas (N = 76)
• 25–48 savaitė Pradinio perpylimo poreikis < 6 vienetai/8 savaites Mažiausių kvadrantų vidutinis pokytis (SP) 95 % PI mažiausių kvadrantų vidutiniam pokyčiui	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8 (0,82) 10,1; 13,4
Mažiausių kvadrantų vidutinis skirtumas (SP) (luspaterceptas palyginti su placebo) 95 % PI mažiausių kvadrantų vidutiniam skirtumui	–4,3 (1,00) –6,3, –2,3	
Pradinio perpylimo poreikis ≥ 6 vienetai/8 savaites Mažiausių kvadrantų vidutinis pokytis (SP) 95 % PI mažiausių kvadrantų vidutiniam pokyčiui	19,6 (1,13) 17,4; 21,9	22,9 (1,60) 19,7; 26,0
Mažiausių kvadrantų vidutinis skirtumas (SP) (luspaterceptas palyginti su placebo) 95 % PI mažiausių kvadrantų vidutiniam skirtumui	–3,3 (1,96) –7,1; 0,6	

RKL-PN – nuo RKL perpylimo nepriklausomas; PI – pasikliautinas intervalas; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a CMH testas stratifikuotas vidutiniam pradinio perpylimo poreikiui (≥ 6 vienetai palyginti su < 6 vienetais per 8 savaites) ir pradinis IPSS-R balas (labai mažas arba mažas palyginti su tarpiniu).

^b Po apsilankymo 25 savaitę dėl ligos vertinimo pacientai, nebegaunantys naudos, nutraukė gydymą; kelių placebo grupės pacientų duomenys buvo pateikti vertinimui atlikti vėlesniu laikotarpiu, lyginant su luspaterceptu (atitinkamai N = 12 palyginti su N = 78).

^c Post-hoc analizė naudojant pradinių duomenų priskyrimą.

Daugumoje analizuotų pacientų pogrupių, lyginant su placebo, buvo pastebėtas teigiamas gydymo luspaterceptu poveikis, remiantis nepriklausymu nuo perpylimų ≥ 12 sav. (1–24 savaitę), įskaitant pacientus, kurių pradinis endogeninio EPO kiekis buvo didelis (200–500 V/l) (23,3 % palyginti su 0 %, žvalgomoji analizė).

Turima nedaug duomenų apie pacientų grupę, kuriems perpylimo poreikis buvo ≥ 8 vienetai/8 savaites. Saugumas ir efektyvumas pacientams, kuriems perpylimo poreikis buvo > 12 vienetai/8 savaites, neištirti.

Žvalgomojo pobūdžio radiniai

12 lentelė: Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems MDS, tyrime ACE-536-MDS-001

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 153)	Placebas (N = 76)
mHP-E^a • 1–24 savaitės Atsaką pasiekusių skaičius (atsako dažnis %)		
(95 % PI)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
RKL perpylimų sumažėjimas 4 vienetais per 8 savaites, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Vidutinis Hb padidėjimas ≥ 1,5 g/dl 8 savaites, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 153)	Placebas (N = 76)
• 1–48 savaitės		
Atsaką pasiekusių skaičius (atsako dažnis %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95 % PI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
RKL perpylimų sumažėjimas 4 vienetais per 8 savaites, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Vidutinis Hb padidėjimas $\geq 1,5$ g/dl 8 savaites, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Vidutinio feritino kiekio serume vidutinis pokytis priskiriant pradinis duomenis (KGP (ketintų gydyti pacientų) populiacija)		
Vidutinio feritino kiekio serume vidutinis pokytis per 9–24 sav. ($\mu\text{g/l}$) ^b		
Mažiausių kvadrantų vidutinis pokytis (SP)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95 % PI mažiausių kvadrantų vidutiniam pokyčiui	–82,9; 102,7	71,2; 308,8
Gydymo palyginimas (luspaterceptas palyginti su placebo) ^c		
Mažiausių kvadrantų vidutinis skirtumas (SP)	–180,1 (65,81)	
95 % PI mažiausių kvadrantų vidutiniam skirtumui	–309,8, –50,4	

Hb = hemoglobinas

^a mHP-E = modifikuotas hematologinis pagerėjimas – eritroidai. Tarptautinės darbo grupės (IWG) 2006 m. HP-E kriterijus atitinkančių pacientų dalis išliko 56 dienas iš eilės nurodytu gydymo laikotarpiu. Pacientams, kurių pradinis RKL perpylimo poreikis buvo ≥ 4 vienetai / 8 savaites, mHP-E buvo apibrėžtas kaip RKL perpylimų sumažėjimas mažiausiai 4 vienetais per 8 savaites. Pacientams, kuriems pradinis RKL perpylimo poreikis buvo < 4 vienetai / 8 savaites, mHP-E buvo apibrėžtas kaip vidutinis Hb padidėjimas $\geq 1,5$ g/dl 8 savaites, jei nebuvo atliekamas RKL perpylimas.

^b Jei pacientui nebuvo priskirta serumo feritino vertė nustatytame tiriamojo laikotarpio intervale po pradinio įvertinimo, priskiriama pradinė serumo feritino vertė.

^c Gydymo skirtumams tarp grupių palyginti naudota kovariacinė analizė (įskaitant nominaliąją p vertę), kur serumo feritino pokytis yra priklausomas kintamasis, gydymo grupė (2 lygiai) – veiksnys, o pradinė serumo feritino vertė – kovariantė, analizė stratifikuota pagal vidutinį pradinį RKL perpylimo poreikį (≥ 6 RKL vienetai *palyginti su* < 6 vienetais per 8 savaites) ir pradinį IPSS-R (labai mažas arba mažas *palyginti su* tarpiniu).

Luspatercepto gydymo grupės pacientams nustatyta ilgiausio nuo RKL perpylimo nepriklausomo (RKL-PN) laikotarpio mediana buvo 30,6 savaitės.

Iš viso 62,1 % (36/58) atsaką į luspaterceptą pasiekusių pacientų, pasiekusių ≥ 8 savaitių RKL-PN laikotarpį 1–24 savaites, analizės metu nustatyti 2 ar daugiau RKL-PN epizodų.

• Nuo perpylimo priklausoma β -talasemija

Luspatercepto veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant 3 fazės daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) suaugusiems pacientams, sergantiems su nuo perpylimo priklausoma β -talasemija susijusia anemija, kuriems reikia atlikti RKL perpylimus (6–20 RKL vienetų per 24 savaites), o per tą laikotarpį laikas be kraujo perpylimo nebuvo ilgesnis nei 35 dienos.

Luspatercepto ir placebo grupės pacientai buvo gydomi mažiausiai 48 savaites ir iki 96 savaitių. Atlikus atkodavimą, placebo grupės pacientai galėjo pereiti prie gydymo luspaterceptu.

Iš viso atsitiktinai buvo atrinkti 336 suaugę pacientai, kurie kas 3 savaites vartojo po 1 mg/kg luspatercepto (N = 224) arba placebo (N = 112). Dozė buvo titruojama iki 1,25 mg/kg. Dozė buvo galima atidėti arba sumažinti priklausomai nuo Hb koncentracijos. Visiems pacientams buvo leidžiama skirti GPG, kuris apėmė RKL perpylimą, geležies chelatus formuojančias medžiagas, antibiotikų vartojimą, antivirusinį ir priešgrybelinį gydymą ir, prireikus, mitybos palaikymą. Į tyrimą neįtraukti pacientai, sergantys Hb S/ β -talasemija ar alfa (α)-talasemija arba patyrę reikšmingą organų pažeidimą (kuriems buvo kepenų liga, širdies liga, plaučių liga, inkstų nepakankamumas). Taip pat neįtraukti pacientai, kurie neseniai patyrė GVT, insultą ar neseniai

vartojo ESP, imunosupresantų ar hidroksiurėjos terapiją. Pagrindinės pradinės ligos charakteristikos pacientams, sergantiems β -talasemija, tyrime ACE-536-B-THAL-001 parodytos 13 lentelėje.

13 lentelė: Pacientų, sergančių nuo perpylimo priklausoma β -talasemija, pradinės demografinės ir ligos charakteristikos tyrime ACE-536-B-THAL-001

	Luspaterceptas (N = 224)	Placebas (N = 112)
Demografiniai duomenys		
Amžius (metai) Mediana (min., maks.)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Amžiaus kategorijos, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
Nuo > 32 iki ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Lytis, n (%)		
Vyras	92 (41,1)	49 (43,8)
Moteris	132 (58,9)	63 (56,3)
Rasė, n (%)		
Azijiečiai	81 (36,2)	36 (32,1)
Juodaodžiai	1 (0,4)	0
Baltaodžiai	122 (54,5)	60 (53,6)
Nesurinkta arba nepranešta	5 (2,2)	5 (4,5)
Kita	15 (6,7)	11 (9,8)
Ligos ypatybės		
Hb riba prieš perpylimą, 12 savaičių įvadinis laikotarpis (g/dl) Mediana (min., maks.)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Pradinis kraujo perpylimo poreikis 12 savaičių Mediana (min., maks.) (vienetai / 12 savaičių) (nuo -12 savaitės iki 1 dienos)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
β-talasemijos genų mutacijų grupavimas, n (%)		
$\beta 0 / \beta 0$	68 (30,4)	35 (31,3)
Ne $\beta 0 / \beta 0$	155 (69,2)	77 (68,8)
Trūksta duomenų ^b	1 (0,4)	0

^a 12 savaičių riba prieš perpylimą buvo apibrėžta kaip visų dokumentuotų Hb verčių prieš perpylimą vidurkis pacientui 12 savaičių laikotarpiu iki 1 ciklo 1 dienos.

^b Kategorija „Trūksta duomenų“ apima populiacijos pacientus, kurių parametro rezultatas nebuvo nurodytas.

Tyrimas buvo atkoduotas analizės tikslais, kai visi pacientai buvo gydyti bent 48 savaites arba nutraukė gydymą.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau.

14 lentelė: Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems nuo perpylimo priklausoma β-talasemija, tyrime ACE-536-B-THAL-001

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 224)	Placebas (N = 112)
<i>Pagrindinė vertinamoji baigtis</i>		
≥ 33 % sumažėjimas nuo pradinio RKL perpylimo poreikio, mažėjant po mažiausiai 2 vienetus 12 savaičių iš eilės, palyginti su 12 savaičių intervalu prieš gydymą		
13–24 savaitės	47 (21,0)	5 (4,5)
Proporcijų skirtumas (95 % PI) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p reikšmė ^b	< 0,0001	
<i>Antrinės vertinamosios baigtys</i>		
37–48 savaitės	44 (19,6)	4 (3,6)
Proporcijų skirtumas (95 % PI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p reikšmė ^b	< 0,0001	
≥ 50 % sumažėjimas nuo pradinio RKL perpylimo poreikio, mažėjant po mažiausiai 2 vienetus 12 savaičių iš eilės, palyginti su 12 savaičių intervalu prieš gydymą		
13–24 savaitės	16 (7,1)	2 (1,8)
Proporcijų skirtumas (95 % PI) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p reikšmė ^b	0,0402	
37–48 savaitės	23 (10,3)	1 (0,9)
Proporcijų skirtumas (95 % PI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p reikšmė ^b	0,0017	

PI: pasikliautinis intervalas.

^a Proporcijų (luspaterceptas + GPG – placebo + GPG) ir 95 % PI skirtumas, apskaičiuotas pagal besąlyginį tikslų testą.

^b Cochran Mantel-Haenszel testo p vertė, stratifikuojant pagal geografinį regioną.

Žvalgomojo pobūdžio radiniai

15 lentelė: Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems nuo perpylimo priklausoma β-talasemija, tyrime ACE-536-B-THAL-001

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 224)	Placebas (N = 112)
≥ 33 % sumažėjimas nuo pradinio RKL perpylimo poreikio, mažėjant po mažiausiai 2 vienetus 12 savaičių iš eilės, palyginti su 12 savaičių intervalu prieš gydymą		
Bet kurios 12 savaičių iš eilės*	173 (77,2)	39 (34,8)
Proporcijų skirtumas (95 % PI) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Bet kurios 24 savaitės iš eilės*	116 (51,8)	3 (2,7)
Proporcijų skirtumas (95 % PI) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50 % sumažėjimas nuo pradinio RKL perpylimo poreikio, mažėjant po mažiausiai 2 vienetus 12 savaičių iš eilės, palyginti su 12 savaičių intervalu prieš gydymą		
Bet kurios 12 savaičių iš eilės*	112 (50,0)	9 (8,0)
Proporcijų skirtumas (95 % PI) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Bet kurios 24 savaitės iš eilės*	53 (23,7)	1 (0,9)
Proporcijų skirtumas (95 % PI) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	

Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 224)	Placebas (N = 112)
Mažiausių kvadrantų vidutinis pokytis nuo pradinio perpylimo poreikio (RKL vienetai/48 savaitės)		
Nuo 1 savaitės iki 48 savaitės Mažiausių kvadrantų vidurkis	-4,69	+1,17
Mažiausių kvadrantų vidutinis skirtumas (luspaterceptas–placebo) (95 % PI) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Nuo 49 savaitės iki 96 savaitės Mažiausių kvadrantų vidurkis	-5,43	+1,80
Mažiausių kvadrantų vidutinis skirtumas (luspaterceptas–placebo) (95 % PI) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = kovariacinė analizė; PI: pasikliautinis intervalas.

^a Proporcijų (luspaterceptas + GPG – placebo + GPG) ir 95 % PI skirtumas, apskaičiuotas pagal besąlyginį tikslų testą.

^b Skaičiavimai pagrįsti ANCOVA modeliu su geografiniais regionais ir pradinio perpylimo poreikiu kaip kovariantėmis.

* Placebo grupės pacientai vertinami prieš pereinant prie luspatercepto vartojimo. Atliekant slenkančią analizę bet kurią 12/24 savaitę iš eilės, į gydymo luspaterceptu grupę neįtraukiami placebo gavę pacientai, kurie perėjo prie luspatercepto vartojimo.

Nustatyta, kad vidutinis feritino kiekis serume sumažėjo, palyginti su pradiniu rodikliu, luspatercepto grupėje, palyginti su padidėjimu placebo grupėje 48-ą savaitę (-235,56 µg/l palyginti su +107,03 µg/l), dėl to gautas mažiausių kvadrantų vidutinis gydymo skirtumas -342,59 µg/l (95 % PI: -498,30, -186,87).

Iš viso 85 % (147 iš 173) atsaką į luspaterceptą pasiekusių pacientų, kuriems kraujo perpylimo poreikis sumažėjo bent 33 % per bet kurį iš eilės einančių 12 savaitių intervalą, analizės metu pasiekė 2 ar daugiau atsako epizodų.

Nuo perpylimo nepriklausoma β-talasemija

Luspatercepto veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant 2 fazės daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys anemija, susijusia su nuo perpylimo nepriklausoma β-talasemija (Hb koncentracija ≤ 10 g/dl).

Iš viso atsitiktinai buvo atrinkti 145 suaugę pacientai, kuriems buvo perpilamos RKL (0-5 RKL vienetai per 24 savaitių laikotarpį iki atsitiktinių imčių) ir kurių pradinė Hb koncentracija buvo ≤ 10,0 g/dl (apibrėžiama kaip bent 2 Hb matavimų su ≥ 1 savaitės pertrauka per 4 savaites prieš atsitiktinių imčių atranką), kad jiems kas 3 savaites po oda būtų suleidžiamas luspaterceptas (N = 96) arba placebo (N = 49). Atsitiktinių imčių metu pacientai buvo stratifikuojami pagal jų pradinę Hb koncentraciją ir jų nuo perpylimo nepriklausomos β-talasemijos (NPNT) paciento praneštos baigties (PPB; NPNT-PPB) nuovargio / silpnumo (N/S) domeno savaitinį balą. Buvo leidžiama titruoti dozę iki 1,25 mg/kg. Dozę buvo galima atidėti arba sumažinti, priklausomai nuo Hb koncentracijos. Per 48 savaitių gydymo laikotarpį iš viso 53 % luspaterceptu gydomų pacientų (N = 51) ir 92 % placebo gydomų pacientų (N = 45) dozė buvo padidinta iki 1,25 mg/kg luspatercepto. 96 % luspaterceptu gydomų pacientų vaistinį preparatą vartojo 6 mėnesius arba ilgiau ir 86 % jį vartojo 12 mėnesių arba ilgiau. Iš viso 89 (92,7 %) pacientai, gydyti luspaterceptu, ir 35 (71,4 %) pacientai, gydyti placebo, baigė 48 gydymo savaites.

Visiems pacientams buvo leidžiama skirti geriausią palaikomąjį gydymą (GPG), kuris apėmė RKL perpylimą, geležies chelatus formuojančias medžiagas, antibiotikų vartojimą, antivirusinį ir priešgrybelinį gydymą ir, prireikus, mitybos palaikymą. Buvo leidžiama tuo pat metu gydyti anemiją kraujo perpylimais gydytojo nuožiūra, esant mažai hemoglobino koncentracijai, su anemija susijusiems simptomams (pvz., hemodinaminiais arba plaučių sutrikimais,

reikalaujantiems gydymo) arba gretutinėms ligoms. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo Hb S/ β -talasemija arba alfa (α)-talasemija arba kuriems buvo svarbaus organo pažeidimas (kepenų liga, širdies liga, plaučių liga, inkstų nepakankamumas), aktyvus hepatitas C ar B arba ŽIV. Taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kuriems neseniai buvo giliųjų venų trombozė ar insultas arba kurie neseniai vartojo ESP, imunosupresantą arba hidroksiurėją, arba kurie ilgą laiką vartojo antikoagulantą arba kuriems buvo nekontroliuojama hipertenzija. Į tyrimą buvo įtraukti tik nedaugelis pacientų, sergančių gretutinėmis ligomis, susijusiomis su esama anemija, pvz., plaučių hipertenzija, kepenų ir inkstų liga bei diabetu.

Pagrindinės pradinės ligos charakteristikos KGP (ketintų gydyti pacientų) populiacijai, sergančiai nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija, tyrime ACE-536-B-THAL-002 parodytos 16 lentelėje.

16 lentelė: Pacientų, sergančių nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija, pradinės demografinės ir ligos charakteristikos tyrime ACE-536-B-THAL-002

	KGP populiacija	
	Luspaterceptas (N = 96)	Placebas (N = 49)
Demografiniai duomenys		
Amžius (metai) Mediana (min., maks.)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Lytis, n (%) Vyras Moteris	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rasė, n (%) Azijiečiai Baltaodžiai Kita	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Ligos charakteristikos		
β-talasemijos diagnozė, n (%) β -talasemija HbE/ β -talasemija β -talasemija kartu su α -talasemija	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Pradinė Hb koncentracija^a (g/dl) Mediana (min., maks.)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Pacientai su vidutinės pradinės Hb koncentracijos^a kategorija (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Pradinis NPNT-PPB N/S domeno balas^b, n (%) Mediana (min., maks.)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Pradinio NPNT-PPB N/S domeno balo^b kategorija, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Pradinis perpylimo poreikis (vienetų per 24 savaites) Mediana (min., maks.)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
Splenektomija, n (%) Taip	34 (35,4)	26 (53,1)
MRT nustatyta GKK (mg/g grynojo svorio)^c, n Mediana (min., maks.)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
MRT nustatytas blužnies tūris (cm³), n Mediana (min., maks.)	60 879,9 (276,1; 2 419,0)	22 1 077,0 (276,5; 2 243,0)

	KGP populiacija	
	Luspaterceptas (N = 96)	Placebas (N = 49)
Pradinis gydymas geležies chelatais (GGC), n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Pradinė feritino koncentracija serume (µg/l)^d Mediana (min., maks.)	456,5 (30,0; 3 528,0)	360,0 (40,0; 2 265,0)

Hb = hemoglobinas; HbE = hemoglobinas E; GGC = gydymas geležies chelatais; GKK = geležies koncentracija kepenyse; maks. = maksimalus; min. = minimalus; MRT = magnetinio rezonanso tyrimas; NPNT-PPB N/S = nuo perpylimo nepriklausomos β-talasemijos paciento praneštos baigties nuovargio ir silpnumo domeno savaitinis balas;

^a Bent 2 Hb verčių vidurkis, nustatytas centrinės laboratorijos 28 dienų atrankos laikotarpiu.

^b Pradinė vertė apibrėžiama kaip vidutinis netrūkstamas NPNT-PPB N/S domeno balas per 7 dienas iki 1 dozės 1 dieną.

^c GKK vertė buvo vertė, paimta iš elektroninės tiriamojo duomenų anketos formos (eDAF), arba vertė, gauta iš T2*, R2* arba R2 parametro, priklausomai nuo to, kuri technika ir programinė įranga buvo naudojama MRT GKK gavimui.

^d Pradinė vidutinė feritino koncentracija serume buvo skaičiuojama 24 savaites 1 dozės 1 dieną metu arba iki to. Pradinis gydymas geležies chelatais buvo skaičiuojamas 24 savaites 1 dozės 1 dieną metu arba iki to.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinami toliau.

17 lentelė: Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems nuo perpylimo nepriklausoma β-talasemija, tyrime ACE-536-B-THAL-002

	KGP populiacija	
Vertinamoji baigtis	Luspaterceptas (N = 96)	Placebas (N = 49)
Pagrindinė vertinamoji baigtis Vidutinės Hb koncentracijos padidėjimas nuo pradinio įvertinimo ≥ 1 g/dl per nenutrūkstamą 12 savaičių laikotarpį (neperpilant kraujo)		
• 13-24 savaitės Atsako dažnis ^a , n [(%) (95 % PI)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p vertė ^c	< 0,0001	

PI = pasikliautinis intervalas; Hb = hemoglobinas

^a Apibrėžiama kaip pacientų su $\geq 1,0$ g/dl Hb padidėjimu neperpilant RKL, palyginti su pradiniu (t. y., ≥ 2 Hb matavimų su ≥ 1 savaitės pertrauka per 4 savaites iki 1 dozės 1 dienos vidurkis), skaičius.

^b Atsako dažnio 95 % PI (%) apskaičiuotas pagal Clopper-Pearson tikslų testą.

^c Šansų santykis (luspaterceptas palyginti su placebo) su 95 % PI ir p verte buvo apskaičiuotas pagal CMH testą, stratifikuotą pagal pradinės Hb koncentracijos kategoriją ($< 8,5$ palyginti su $\geq 8,5$ g/dl) ir pradinio NPNT-PPB N/S domeno balo kategoriją (≥ 3 palyginti su < 3), apibrėžiamomis atsitiktinių imčių metu kaip kovariantės.

Pastaba: pacientai, kurių Hb koncentracijos 13-24 savaites nebuvo, analizėje buvo priskiriami nereaguojančių į gydymą kategorijai.

Iš viso 77,1 % luspaterceptu gydytų pacientų vidutinė Hb koncentracija nuo pradinio įvertinimo per nepertraukiamą 12 savaičių laikotarpį (neperpilant kraujo) (13–24 savaitės) padidėjo ≥ 1 g/dl. Šis poveikis 57,3 % pacientų išliko iki 144 gydymo savaitės.

Vaikų populiacija

• Mielodisplaziniai sindromai

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Reblozyl tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis mielodisplazinių sindromų indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

• β-talasemija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Reblozyl tyrimų su vienu ar daugiau vyresnių nei 6 metų vaikų, sergančių β-talasemija, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams ir pacientams preparatą leidžiant po oda, luspaterceptas lėtai absorbuojamas, $C_{\max}$ rodmuo serume dažnai stebimas maždaug po 7 dienų po dozės suleidimo analizuojant visus dozės lygius. Populiacijos farmakokinetikos (FK) analizė rodo, kad luspatercepto absorbcija į kraujotaką yra tiesinė tiriamų dozių diapazone, o poodinės injekcijos vieta (žastas, šlaunis ar pilvas) absorbcijai didelės įtakos neturi. Tarpasmeniniai AUC rodmenys skirtumai ir tarp β -talasemija, ir tarp MDS sergančių pacientų buvo apie 37 %.

Pasiskirstymas

Vartojant rekomenduojamas dozes, geometrinis vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris buvo 9,56 l MDS sergantiems pacientams ir 7,26 l β -talasemija sergantiems pacientams. Mažas pasiskirstymo tūris rodo, kad luspaterceptas daugiausia yra tarpląstelinuose skysčiuose, kas atitinka atsižvelgiant į jo didelę molekulinę masę.

Biotransformacija

Tikimasi, kad luspaterceptas bus katabolizuojamas į aminorūgštis bendrojo baltymų skaidymo proceso metu.

Eliminacija

Nesitikima, kad luspaterceptas išsiskiria su šlapimu, nes jo molekulinė masė yra didesnė už glomerulų filtruojamų molekulių dydžio pašalinimo slenkstį. Vartojant rekomenduojamas dozes, geometrinis vidutinis tariamasis bendrasis klirensas MDS sergantiems pacientams buvo 0,47 l per parą, o β -talasemija sergantiesiems – 0,44 l per parą. Geometrinis vidutinis pusinės eliminacijos laikas serume buvo maždaug 14,1 dienos MDS sergantiems pacientams ir 11 dienų β -talasemija sergantiems pacientams.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Luspatercepto $C_{\max}$ ir AUC rodmenų padidėjimas serume yra maždaug proporcingas dozės padidėjimui nuo 0,125 mg/kg iki 1,75 mg/kg intervale. Luspatercepto klirensas nepriklausė nuo dozės ar laiko.

Vartojant kas tris savaites, pusiausvyrinė luspatercepto koncentracija serume nusistovi po 3 dozių, o kaupimosi santykis yra maždaug 1,5.

Hb atsakas

Pacientams, kuriems per 8 savaites iki tyrimo pradžios buvo atliktas < 4 vienetų RKL perpylimas, Hb koncentracija padidėjo per 7 dienas nuo gydymo pradžios ir padidėjimas koreliavo su luspatercepto $C_{\max}$ rodmenys pasiekimo laiku. Didžiausias vidutinis Hb padidėjimas buvo stebimas po pirmosios dozės, o papildomas mažesnis padidėjimas buvo stebimas po vėlesnių dozių. Praėjus 6–8 savaitėms nuo paskutinės dozės (0,6–1,75 mg/kg) Hb koncentracija grįžo į pradinę vertę. Padidėjusi luspatercepto ekspozicija serume (AUC) buvo susijusi su didesniu Hb padidėjimu pacientams, sergantiems MDS ar β -talasemija, nepaveikiamiems arba netoleruojantiems gydymo ESP.

Nuo perpylimo nepriklausoma β -talasemija sergantiems pacientams, kuriems pradinio perpylimo poreikis buvo 0-5 vienetai per 24 savaites, padidėjusi luspatercepto ekspozicija serume (vidutinė pagal laiką AUC) buvo susijusi su didesne tikimybe pasiekti Hb koncentracijos padidėjimą (≥ 1 g/dl arba $\geq 1,5$ g/dl) ir ilgesne tokios Hb koncentracijos

padidėjimo trukme. Apskaičiuota, kad luspatercepto koncentracija serume, pasiekiant 50 % didžiausio stimuliuojamojo poveikio Hb gamybai, yra 7,6 µg/ml.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Luspatercepto populiacijos FK analizė apėmė pacientus nuo 27 iki 95 metų ir nuo 18 iki 71 metų tarp atitinkamai MDS ir β-talasemija sergančių pacientų, vidutinis MDS sergančių pacientų amžius – 72,5 metų, o β-talasemija sergančių pacientų – 33 metai. Kliniškai reikšmingo AUC ar klirenso skirtumo amžiaus grupėse MDS sergantiems pacientams (≤ 64 , 65-74 ir ≥ 75 metų) arba β-talasemija sergantiems pacientams (18-71 metų) nenustatyta.

Kepenų veiklos sutrikimas

Luspatercepto populiacijos FK analizė apėmė pacientus, kurių kepenų funkcija normali (BIL, ALT ir AST $\leq$ VNR; N = 62 tarp β-talasemija sergančių pacientų ir N = 311 tarp MDS sergančių pacientų), kuriems pasireiškė lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (BIL > 1 – $1,5 \times$ VNR ir ALT arba AST $>$ VNR; N = 89 tarp β-talasemija sergančių pacientų ir N = 126 tarp MDS sergančių pacientų), vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (BIL $> 1,5$ – $3 \times$ VNR, bet koks ALT ar AST; N = 157 tarp β-talasemija sergančių pacientų ir N = 32 tarp MDS sergančių pacientų) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (BIL $> 3 \times$ VNR, bet koks ALT ar AST; N = 73 tarp β-talasemija sergančių pacientų ir N = 1 tarp MDS sergančių pacientų), kaip apibrėžta Nacionalinio vėžio instituto kepenų disfunkcijos kriterijuose. Kepenų funkcijos kategorijų, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo (ALT ar AST, iki $3 \times$ VNR) ir padidėjusio bendrojo BIL kiekio (4–246 µmol/l) poveikis luspatercepto klirensui nepastebėtas. Kliniškai reikšmingo vidutinio pusiausvyrinės apykaitos C_{max} ir AUC rodmenų skirtumo tarp kepenų funkcijos grupių nerasta. FK duomenų nepakanka pacientams, kurių kepenų fermentų (ALT ar AST) aktyvumas yra $\geq 3 \times$ VNR. Pacientų, sergančių kepenų ciroze (A, B ir C klasės pagal *Child-Pugh*), FK duomenų nėra, nes tam skirtas tyrimas neatliktas.

Inkstų funkcijos sutrikimai

Luspatercepto populiacijos FK analizė apėmė pacientus, kurių inkstų funkcija normali (individualus eGFR ≥ 90 ml/min.; N = 302 tarp β-talasemija sergančių pacientų ir N = 169 tarp MDS sergančių pacientų), kuriems pasireiškė lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (individualus eGFR nuo 60 iki 89 ml/min.; N = 74 tarp β-talasemija sergančių pacientų ir N = 204 tarp MDS sergančių pacientų) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (individualus eGFR nuo 30 iki 59 ml/min.; N = 4 tarp β-talasemija sergančių pacientų ir N = 88 tarp MDS sergančių pacientų), apibrėžiamas pagal mitybos koregavimo sergant inkstų liga (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) formulę. Luspatercepto ekspozicija serume (AUC) esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo nuo 24 % iki 41 % didesnė pacientams, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. FK duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (individualus eGFR < 30 ml/min.) arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, nepakanka.

Kiti vidiniai veiksniai

Šios populiacijos charakteristikos kliniškai reikšmingo poveikio luspatercepto AUC ar klirensui neturi: lytis ir rasė (azijiečiai palyginti su baltuosiais).

Šios ligos charakteristikos pradinio įvertinimo metu kliniškai reikšmingo poveikio luspatercepto klirensui neturėjo: eritropoetino kiekis serume (2,4 – 1 680 V/l tarp β-talasemija sergančių pacientų ir 7,80 – 2 920 V/l tarp MDS sergančių pacientų), RKL perpylimų poreikis (0-43,4 vieneto per 24 savaites), MDS žiediniai sideroblastai, β-talasemijos genotipas (β0/β0 palyginti su ne β0/β0) ir splenektomija.

Luspatercepto pasiskirstymo tūris ir klirensas didėjo didėjant kūno svoriui, ir tai palaiko kūno svoriu (33-124 kg) pagrįstą dozavimo režimą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vienkartinės dozės ir kartotinių dozių toksiškumas

Pakartotinai paskyrus žiurkėms luspaterceptą, pasireiškė toks toksinis poveikis: membranoproliferacinis glomerulonefritas; antinksčių perkrova, nekrozė ir (arba) mineralizacija; kepenų ląstelių vakuolizacija ir nekrozė; skrandžio liaukų mineralizacija; sumažėjęs širdies ir plaučių svoris, kai su histologija susijusių duomenų nenustatyta. Klinikiniai patinusių užpakalinių galūnių / pėdų požymiai nustatyti keliuose tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais (įskaitant jauniklių ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus). Vienam žiurkių jaunikliui tai histopatologiškai koreliavo su naujų kaulų formavimusi, fibroze ir uždegimu. Membranoproliferacinis glomerulonefritas taip pat pastebėtas beždžionėms. Papildomas toksiškumas beždžionėms buvo toks: kraujagyslių degeneracija ir uždegiminiai infiltratai galvos smegenų kraujagysliniame rezginyje.

6 mėnesių trukmės toksiškumo tyrime, kuris buvo ilgiausios trukmės tyrimas su beždžionėmis, nustatyta, kad preparato dozė, kai nepasireiškia nepageidaujamo poveikio (angl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), buvo 0,3 mg/kg (sudaro 0,3 karto rodmenį, lyginant su klinicine ekspozicija, kai skiriama 1,75 mg/kg kas 3 savaites). NOAEL rodmuo nenustatytas žiurkėms, o mažiausia dozė, kai nustatytas nepageidaujamas poveikis (angl. *lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL) 3 mėnesių trukmės žiurkių tyrime buvo 1 mg/kg (sudaro 0,9 karto rodmenį, lyginant su klinicine ekspozicija, kai skiriama 1,75 mg/kg kas 3 savaites).

Kancerogenezė ir mutagenezė

Luspatercepto kancerogeniškumo ir mutageniškumo tyrimai neatlikti. Hematologiniai piktybiniai navikai buvo stebėti 3 iš 44 žiurkių, tirtų didžiausių dozių grupėje (10 mg/kg) galutininiame jauniklių toksiškumo tyrime. Šie navikai jauniems gyvūnams yra neįprasti, todėl negalima atmesti ryšio su luspatercepto vartojimu. Vartojant 10 mg/kg dozę, kurią skiriant buvo stebimi navikai, susidaranti ekspozicija atitinka ekspozicijos kartotinį, maždaug 4 kartus didesnį už numatytąją ekspoziciją, kai klinikinė dozė yra 1,75 mg/kg kas tris savaites.

Kitų ikiklinikinių saugumo tyrimų, atliktų su luspaterceptu, metu nepastebėta jokių kitų proliferacinių ar ikinavikinių pažeidimų, priskirtinų luspaterceptui, jokioms kitoms rūšims, įskaitant 6 mėnesių trukmės tyrimą su beždžionėmis.

Vaisingumas

Žiurkių vaisingumo tyrime patelėms paskyrus luspaterceptą didesnėmis nei šiuo metu rekomenduojamos didžiausios dozės žmonėms nustatyta, kad sumažėjo vidutinis geltonkūnių, implantacijų ir gyvybingų embrionų skaičius. Tokio poveikio nepastebėta, kai ekspozicija gyvūnams buvo 1,5 karto didesnė už klinikinę. Po 14 savaičių atsigavimo laikotarpio poveikis žiurkių patelių vaisingumui buvo grįžtamas.

Žiurkių patinams paskyrus didesnes luspatercepto dozes nei šiuo metu rekomenduojama didžiausia dozė žmonėms, nebuvo nustatyta nepageidaujamo poveikio patinų lytiniais organais ar jų gebėjimui poruotis bei užmegzti gyvybingus embrionus. Didžiausia dozė, tirta žiurkių patinėliams, atitiko ekspoziciją, kuri yra maždaug 7 kartus didesnė už klinikinę.

Embriono ir vaisiaus vystymasis (EVV)

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai (diapazono nustatymo ir galutiniai tyrimai) buvo atlikti su vaikingomis žiurkėmis ir triušėmis. Atliekant galutinius tyrimus, organogenezės laikotarpiu kas savaitę buvo skiriamos iki 30 mg/kg arba 40 mg/kg dozės. Luspaterceptas yra selektyvų toksinį poveikį vystymuisi turinti medžiaga (nepaveikta patelė, paveiktas vaisius) žiurkėms bei toksinį poveikį patelėms ir vaisiaus vystymuisi turinti medžiaga

(paveikta ir patelė, ir vaisius) triušiams. Abiejų rūšių gyvūnams pasireiškė poveikis embrionui ir vaisiui, įskaitant gyvų vaisių skaičiaus sumažėjimą ir vaisiaus kūno svorio sumažėjimą, padidėjusius rezorbcijų dažnį, žūtis po implantacijos ir skeleto pokyčius. Pastebėta triušių vaisių šonkaulių ir stuburo slankstelių apsigimimų. Abiejų rūšių gyvūnams EVV tyrimuose buvo pastebėtas luspatercepto poveikis vartojant mažiausią ištirtą dozę – 5 mg/kg, o tai atitinka ekspoziciją žiurkėms ir triušėms, kuri yra atitinkamai maždaug 2,7 karto ir 5,5 karto didesnė nei apskaičiuotoji klinikinė ekspozicija.

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrime, skiriant 3, 10 arba 30 mg/kg dozę kartą per 2 savaites nuo 6 gestacijos dienos (GD) iki 20 dienos po atsivedimo (DPA), nustatyta, kad nepageidaujami radiniai vartojant visas dozes, buvo mažesnis F₁ abiejų lyčių jauniklių kūno svoris gimus, laktacijos metu ir po nujunkymo (28 DPA); mažesnis kūno svoris ankstyvojo laikotarpio prieš poravimąsi metu (1 ir 2 savaites) F₁ patelėms (nepageidaujami radiniai tik vartojant 30 mg/kg dozę) ir mažesnis kūno svoris F₁ patinams laikotarpiu prieš poravimąsi, poravimosi metu ir laikotarpiu po poravimosi; taip pat mikroskopiniai inkstų radiniai F₁ jaunikliams. Be to, nepageidaujami radiniai buvo uždelstas patinų lytinis brendimas vartojant 10 ir 30 mg/kg dozę. F₁ kartos augimo sulėtėjimas ir nepageidaujami inkstų radiniai neleido nustatyti F₁ kartos bendrojo ir vystymosi toksiškumo NOAEL rodmenis. Tačiau skiriant visus dozės lygius nė vienos lyties atstovams nepasireiškė joks poveikis elgesio rodikliams, vaisingumui ar reprodukciniams parametrams, todėl elgesio įvertinimų, vaisingumo ir reprodukcinės funkcijos NOAEL F₁ gyvūnams buvo laikoma 30 mg/kg dozė. Luspaterceptas prasiskverbia per nėščių žiurkių ir triušių placenta ir išsiskiria į žiurkių pieną.

Jauniklių toksiškumas

Tyrimų su žiurkių jaunikliais metu luspaterceptas buvo skiriamas nuo 7 dienos po atsivedimo (DPA) iki 91 DPA po 0, 1, 3 arba 10 mg/kg dozėmis. Daugelis kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su suaugusiomis žiurkėmis radinių buvo nustatyta ir žiurkių jaunikliams. Šie radiniai apėmė inkstų glomerulonefritą, antinksčių kraujavimą / perkrovą, nekrozę ir mineralizaciją, skrandžio gleivinės mineralizaciją, mažesnę širdies svorį ir patinusias užpakalines galūnes / pėdas. Tik žiurkių jaunikliams būdingi su luspaterceptu susiję radiniai apėmė inkstų vidinės širdies kanalėlių atrofiją / hipoplaziją, patinų lytinio brendimo amžiaus vėlavimą, poveikį reprodukcijai (mažesnius poravimosi indeksus) ir tiek patinų, tiek patelių kaulų mineralų tankio sumažėjimą, kuris nevertinamas kaip nepageidaujamas. Poveikis reprodukcijai buvo stebimas po ilgesnio nei 3 mėnesių atsigavimo laikotarpio, o tai rodo ilgalaikį poveikį. Nors inkstų kanalėlių atrofijos / hipoplazijos grįžtamumas nebuvo ištirtas, šie poveikiai taip pat laikomi negrįžtamais. Buvo pastebėtas nepageidaujamas poveikis inkstams ir reprodukcinei sistemai esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai taikant mažiausią dozę, todėl NOAEL rodmuo nenustatytas. Be to, hematologiniai piktybiniai navikai buvo stebėti 3 iš 44 žiurkių, tirtų didžiausių dozių grupėje (10 mg/kg). Šie radiniai laikomi potencialia rizika vaikams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Natrio citratas (E331)
Polisorbatas 80 (E433)
Sacharozė
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

5 metai.

Po paruošimo

Laikant originalioje talpyklėje, paruošto vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas vartojant pademonstruotas iki 8 valandų kambario temperatūroje ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) arba iki 24 valandų $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, ir tai negali trukti ilgiau kaip 24 valandas $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Reblozyl 25 mg milteliai injekciniam tirpalui

3 ml I tipo stiklo flakonas su hidrofobine vidine danga, uždarytas bromobutilo gumos kamščiu ir aliuminio sandarikliu su geltonu polipropileno nuplėšiamu dangteliu.

Reblozyl 75 mg milteliai injekciniam tirpalui

3 ml I tipo stiklo flakonas su hidrofobine vidine danga, uždarytas bromobutilo gumos kamščiu ir aliuminio sandarikliu su oranžiniu polipropileno nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą, Reblozyl turi būti švelniai paruošiamas. Reikėtų vengti agresyvaus purtymo.

Vaistinio preparato paruošimas

Reblozyl tiekiamas liofilizuotų miltelių pavidalu, ir prieš vartojimą jį reikia ištirpinti. Ruošiant Reblozyl, reikia naudoti tik injekcinį vandenį.

Reikia paruošti reikiamą kiekį Reblozyl flakonų norimai dozei pasiekti. Paruošimui reikia naudoti švirkštą su atitinkamomis padalomis, kad būtų užtikrinta tiksli dozė.

Paruošiant tirpalą reikia atlikti šiuos veiksmus:

1. Nuplėškite spalvotą dangtelį nuo flakono ir nuvalykite viršų alkoholiu sudrėkinta servetėle.
2. Reblozyl 25 mg milteliai injekciniam tirpalui
Suleiskite 0,68 ml injekcinio vandens į flakoną naudodami tinkamai sugraduotą švirkštą, adata nukreipę srautą ant liofilizuotų miltelių. Leiskite pastovėti vieną minutę. Iš kiekvieno 25 mg vienkartinės dozės flakono galima paruošti mažiausiai 0,5 ml 50 mg/ml luspatercepto.

Reblozyl 75 mg milteliai injekciniam tirpalui
Suleiskite 1,6 ml injekcinio vandens į flakoną naudodami tinkamai sugraduotą švirkštą, adata nukreipę srautą ant liofilizuotų miltelių. Leiskite pastovėti vieną minutę. Iš kiekvieno 75 mg vienkartinės dozės flakono galima paruošti mažiausiai 1,5 ml 50 mg/ml luspatercepto.
3. Išmeskite adatą ir švirkštą, naudotus paruošimui. Nenaudokite jų injekcijai po oda.
4. Švelniai sukiokite flakoną sukamaisiais judesiais 30 sekundžių. Nustokite sukioti ir palikite flakoną stovėti vertikaliaje padėtyje 30 sekundžių.
5. Apžiūrėkite, ar flakono tirpale neliko neištirpusių miltelių. Jei pastebima neištirpusių miltelių, kartokite 4 veiksmą, kol milteliai visiškai ištirps.
6. Apverskite flakoną ir 30 sekundžių švelniai sukinėkite apverstoje padėtyje. Grąžinkite flakoną į vertikalią padėtį ir palikite pastovėti 30 sekundžių.
7. Pakartokite 6 veiksmą dar septynis kartus, kad užtikrintumėte visišką medžiagos ištirpimą flakono šonuose.
8. Prieš vartojimą apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Tinkamai sumaišius, paruoštas Reblozyl tirpalas yra bespalvis arba gelsvas, skaidrus ar šiek tiek opalinis tirpalas, kuriame nėra matomų pašalinių dalelių. Nevartokite, jei pastebėjote neištirpusio vaistinio preparato ar pašalinių dalelių.
9. Jei paruoštas tirpalas nevartojamas nedelsiant, laikymo sąlygas žiūrėkite 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. birželio 25 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS
GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR
APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO
VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Atnaujintas RVP teikiamas iki *CHMP* nustatyto laikotarpio.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdant prekiauti Reblozyl kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas privalo susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios programos turinio ir formato, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienos valstybės narės, kurioje prekiaujama Reblozyl, visiems sveikatos priežiūros specialistams, ketinantiems skirti Reblozyl, bus pateikiamas sveikatos priežiūros specialistams skirtas informacinis paketas, į kurį įeina:

1. Informacija, kur rasti naujausią PCS;
2. Sveikatos priežiūros specialistų kontrolinis sąrašas;
3. Paciento kortelė (tik vaisingoms moterims).

Sveikatos priežiūros specialistų kontrolinis sąrašas

Sveikatos priežiūros specialistų kontrolinis sąrašas turi būti naudojamas prieš pradėdant gydymą, kiekvieno sulėidimo metu ir reguliariai stebėjimo metu.

Sveikatos priežiūros specialistų kontroliniame sąrašė turi būti įtraukti šie svarbiausieji aspektai:

- Informacija apie tyrimus su gyvūnais, kurie rodo luspatercepto toksinį poveikį reprodukcijai ir embrionui bei vaisiui, todėl jo vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas.
- Priminimas, kad luspatercepto vartojimas nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontraceptinių priemonių, yra kontraindikuotinas.
- Būtinybė konsultuoti prieš gydymo pradėjimą ir reguliariai po to dėl galimo teratogeninio luspatercepto poveikio ir būtinų veiksmų šiam poveikiui sumažinti.
- Prieš pradėdant gydymą būtina atlikti nėštumo testą, o neigiamus rezultatus turi patvirtinti vaistinių preparatų skiriantis gydytojas. Testą reikia reguliariai kartoti tinkamais intervalais.
- Gydymo luspaterceptu metu pacientai turi naudoti labai veiksmingas kontraceptines priemones.
- Gydymo metu moterys turi saugotis nuo pastojimo. Pastojus arba norint pastoti, gydymas luspaterceptu turi būti nutrauktas. Gydymo luspaterceptu metu ir bent 3 mėnesius po gydymo luspaterceptu nutraukimo vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingas kontraceptines priemones.
- Būtinybė konsultuoti pacientę kai pastojus ir įvertinti visų nėštumų baigtis.
- Jei pacientė pastoja gydymo luspaterceptu metu ir per 3 mėnesius po gydymo luspaterceptu nutraukimo, jai reikia priminti, kad ji apie tai turi pranešti sveikatos priežiūros specialistui, nacionalinei kompetentingai institucijai ir (arba) BMS bendrovei el. paštu arba apsilankius tinklalapio adresu, pateiktu medžiagoje, nepriklausomai nuo neigiamo poveikio.

Paciento kortelė (tik vaisingoms moterims)

Sveikatos priežiūros specialistas paciento kortelę turi pateikti vaisingai moteriai gydymo pradžioje. Prieš kiekvieną tolesnį vaisto sulėidimą sveikatos priežiūros specialistas turi paprašyti vaisingos moters patvirtinti, kad ji turi paciento kortelę, ir, jei reikia, suteikti jai papildomų kortelių.

Paciento kortelėje turi būti įtraukti šie svarbiausieji aspektai:

- Instrukcijos, skirtos vaisingoms moterims, kuriose nurodyta:
- Būtinybė patvirtinti neigiamą nėštumo testo rezultatą prieš pradedant vaisingų moterų gydymą luspaterceptu.
- Gydymo luspaterceptu metu ir bent 3 mėnesius po gydymo luspaterceptu nutraukimo vaisingos moterys privalo naudoti bent vieną labai veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Įtariant arba patvirtinus nėštumą gydymo metu arba per 3 mėnesius nuo gydymo nutraukimo, būtina apie tai pranešti gydytojui.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reblozyl 25 mg milteliai injekciniam tirpalui
luspaterceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 25 mg luspatercepto. Paruošus kiekviename 1 ml tirpalo yra 50 mg luspatercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbato 80 (E433), sacharozė, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1452/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

REBLOZYL 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Reblozyl 25 mg injekciniai milteliai
luspaterceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reblozyl 75 mg milteliai injekciniam tirpalui
luspaterceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 75 mg luspatercepto. Paruošus kiekviename 1 ml tirpalo yra 50 mg luspatercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbato 80 (E433), sacharozė, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1452/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

REBLOZYL 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Reblozyl 75 mg injekciniai milteliai
luspaterceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Reblozyl 25 mg milteliai injekciniam tirpalui

Reblozyl 75 mg milteliai injekciniam tirpalui
luspaterceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Reblozyl ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Reblozyl
3. Kaip skiriamas Reblozyl
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Reblozyl
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Reblozyl ir kam jis vartojamas

Reblozyl sudėtyje yra veikliosios medžiagos luspatercepto. Jis vartojamas sergant:

Mielodisplazininiais sindromais

Mielodisplazininiai sindromai (MDS) yra daugelio skirtingų kraujo ir kaulų čiulpų sutrikimų rinkinys.

- Raudonosios kraujo ląstelės tampa nenormalios ir netinkamai vystosi.
- Pacientams gali pasireikšti daugelis požymių ir simptomų, įskaitant mažą raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (mažakraujystę), ir jiems gali prireikti raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) perpylimo.

Reblozyl skiriamas suaugusiesiems, sergantiems MDS sukelta mažakraujyste, kuriems reikia eritrocitų perpylimo.

Beta-talasemija

β-talasemija yra kraujo sutrikimas, perduodamas per genus.

- Jis paveikia hemoglobino gamybą.
- Pacientams gali pasireikšti daugelis požymių ir simptomų, įskaitant mažą raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (anemiją), ir jiems gali prireikti raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) perpylimo.

Reblozyl vartojamas suaugusiesiems, sergantiems β-talasemija, kuriems reguliariai gali reikėti arba nereikėti eritrocitų perpylimo, mažakraujystei gydyti.

Kaip veikia Reblozyl

Reblozyl pagerina Jūsų organizmo gebėjimą gaminti raudonąsias kraujo ląsteles. Raudonosiose kraujo ląstelėse yra hemoglobino, kuris yra baltymas, pernešantis deguonį visame kūne. Kai Jūsų organizme gaminama daugiau raudonųjų kraujo ląstelių, hemoglobino koncentracija didėja.

MDS ir β -talasemija sergantiems pacientams, kuriems reguliariai reikia kraujo perpylimo
Reblozyl vartojimas gali pašalinti arba sumažinti raudonųjų kraujo ląstelių perpylimo poreikį.

- Raudonųjų kraujo ląstelių perpylimas gali sukelti neįprastai didelį geležies kiekį kraujyje ir skirtinguose kūno organuose. Laikui bėgant tai gali būti kenksminga.

β -talasemija sergantiems pacientams, kuriems reguliariai nereikia kraujo perpylimo
Reblozyl vartojimas gali sumažinti mažakraujystę, nes didina hemoglobino koncentraciją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Reblozyl

Reblozyl vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija luspaterceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia (žr. skyrių „Nėštumas“).
- jeigu Jums reikalingas gydymas dariniais, gaminantiems kraujo kūnelius, esančius už kaulų čiulpų ribų (ekstrameduliniais hemopoeziniais dariniais, EMH dariniais), kontroliuoti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jei:

- Jūs esate β -talasemija sergantis pacientas:
 - ir Jums buvo pašalinta blužnis. Gali padidėti kraujo krešulių susidarymo rizika. Gydytojas pasikalbės su Jumis apie kitus galimus rizikos veiksnius, kurie gali padidinti Jūsų riziką – tai:
 - pakaitinė hormonų terapija arba
 - anksčiau susidaręs kraujo krešulys.
- Jūs esate MDS sergantis pacientas:
 - ir Jums yra buvęs insultas arba širdies ar kraujotakos sutrikimų. Gali padidėti kraujo krešulių susidarymo rizika. Jūsų gydytojas gali taikyti prevencines priemones ar paskirti vaistus, kad sumažintų kraujo krešulių tikimybę.
- Jums yra stiprus, nepraeinantis nugaros skausmas, kojų, plaštakų ar rankų tirpimas arba silpnumas ar kontroliuojamų judesių praradimas, žarnyno ir šlapimo pūslės kontrolės praradimas (nelaikymas). Tai gali būti EMH darinių ir nugaros smegenų suspaudimo simptomai.
- Jums kada nors buvo padidėjęs kraujospūdis, kadangi Reblozyl gali jį padidinti. Jūsų kraujospūdis bus tikrinamas prieš pradėdami vartoti Reblozyl ir viso gydymo metu. Reblozyl Jums bus skiriamas tik, jeigu tinkamai kontroliuojamas Jūsų kraujospūdis.
- Jūs sergate liga, veikiančia Jūsų kaulų stiprumą ir sveikatą (osteopenija ir osteoporoze). Yra rizika, kad Jūsų kaulai gali lengviau lūžti.

Įprastiniai laboratoriniai tyrimai

Jums bus atliktas kraujo tyrimas prieš skiriant kiekvieną šio vaisto dozę. Taip yra todėl, kad gydytojas turi įsitikinti, jog Jūsų hemoglobino koncentracija yra tinkama Jums gydyti.

Jei turite inkstų sutrikimų, gydytojas gali atlikti papildomų tyrimų.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas nerekomenduojamas vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Reblozyl

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

- Nevartokite šio vaisto nėštumo metu ir bent 3 mėnesius iki pastojimo. Reblozilas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.
- Prieš gydymą gydytojas Jums nurodys atlikti nėštumo testą ir Jums pateiks paciento kortelę.
- Jeigu manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Žindymas

- Nežindykite, kai vartojate šį vaistą ir dar 3 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo. Nežinoma, ar jo patenka į motinos pieną.

Kontracepcija

- Gydant Reblozyl ir mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Pasitarkite su gydytoju apie kontracepcijos metodus, kurie gali būti Jums tinkami, kai vartojate šį vaistą.

Vaisingumas

Jei esate moteris, šis vaistas gali sukelti vaisingumo sutrikimų. Tai gali turėti įtakos Jūsų galimybei susilaukti kūdikio. Prieš vartodama pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Reblozyl, galite jausti nuovargį, svaigulį ar alpimą. Tokiu atveju nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Reblozilio sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80

Natris. Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Polisorbatas 80. Šio vaisto kiekviename 25 mg flakone yra 0,1 mg polisorbato 80, o kiekviename 75 mg flakone yra 0,3 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatui gali sukelti alergines reakcijas. Pasakykite gydytojui, jei turite kokių nors žinomų alergijų.

3. Kaip skiriamas Reblozyl

Prieš Jums pradėdant vartoti šį vaistą, gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus ir nuspręsti, ar jums reikia Reblozyl.

Reblozyl bus skiriamas kaip injekcija po oda (poodinė injekcija).

Kokia dozė bus skiriama jums

Dozė priklauso nuo to, kiek sveriate – kilogramais. Injekcijas suleis Jūsų gydytojas, slaugytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas.

- Rekomenduojama pradinė dozė yra 1 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui.
- Ši dozė turi būti skiriama kartą per tris savaites.
- Jūsų gydytojas patikrins Jūsų ligos eigą ir prireikus gali pakeisti dozę.

Jūsų gydytojas stebės Jūsų kraujospūdį, kol vartojate Reblozyl.

Mielodisplaziniai sindromai

Didžiausia vienkartinė dozė yra 1,75 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui.

Beta-talasemija

Didžiausia vienkartinė dozė yra 1,25 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui.

Jei praleidote dozę

Jei praleidote Reblozyl injekciją arba jei vėluojate atvykti vizitui, Reblozyl injekcija jums bus suleidžiama kuo greičiau. Tada Jūsų dozė bus tęsiama taip, kaip nurodyta – mažiausiai po 3 savaitių intervalo tarp dozių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui nedelsdami, jeigu pastebite šiuos reiškinius:

- sunku vaikščioti ar kalbėti, svaigsta galva, praradote pusiausvyrą ir koordinaciją, juntate tirpimą arba pasireiškė veido, kojos ar rankos (dažnai vienoje kūno pusėje) paralyžius, matote neryškiai. Jie visi gali būti insulto simptomai;
- skausmingas kojos arba rankos patinimas ir veržimas (kraujo krešuliai);
- stiprus, nepraeinantis nugaros skausmas, kojų, plaštakų ar rankų tirpimas arba silpnumas ar kontroliuojamų judesių praradimas, žarnyno ir šlapimo pūslės kontrolės praradimas (nelaikymas). Tai gali būti ekstramedulinių hemopoezinių darinių (EMH darinių) ir nugaros smegenų suspaudimo simptomai;
- srities aplink akis, veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas;
- alerginės reakcijos;
- bėrimai.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kosulys;
- pasunkėjęs kvėpavimas ar dusulys;
- kojų arba plaštakų patinimas;
- padidėjęs kraujospūdis be simptomų arba susijęs su galvos skausmu;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- gripas arba į gripą panašūs simptomai;
- svaigulys, galvos skausmas;
- viduriavimas, pykinimas (šleikštulys);
- pilvo skausmas;
- nugaros, sąnarių ar kaulų skausmas;
- pacientas jaučiasi pavargęs ar silpnas;
- sutrikęs miegas arba per didelis mieguistumas;
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje). Tai gali būti kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimų požymiai;
- mėšlungis, svaigulys, nereguliarus širdies plakimas, sumišimas. Tai gali būti per didelio arba nepakankamo tam tikrų mineralų kiekio Jūsų organizme (elektrolitų sutrikimų) simptomai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- krūtinės infekcija;
- alpimas, sukimosi jausmas, sumišimo jausmas;
- sumažėjęs noras valgyti;
- pilvo skausmas;
- dėl traumos lūžę kaulai;
- raumenų skausmas;
- skausmas krūtinėje;

- sumažėjęs raumenų stiprumas;
- mažos, apvalios raudonos / violetinės dėmelės;
- lengvai atsirandanti kraujosruva, kraujavimas iš nosies arba dantenų;
- stiprus galvos skausmas vienoje galvos pusėje;
- per greitas širdies plakimas (tachikardija);
- paraudimas, deginimas ir skausmas injekcijos vietoje (reakcijos injekcijos vietoje) arba patinimas, niežinti oda (eritema injekcijos vietoje);
- sutrikusi inkstų funkcija;
- gausus nei įprastai prakaitavimas;
- didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje (nustatomas tyrimų metu);
- skysčių trūkumas organizme (dehidratacija);
- šlapimo takų infekcija;
- putotas šlapimas. Tai gali būti per didelio baltymo kiekio šlapime požymis;
- dusulys, kuris gali pasireikšti fizinio krūvio metu arba atsigulus. Tai gali būti širdies nepakankamumo požymis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Reblozyl

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai: laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po pirmojo atidarymo ir paruošimo Reblozyl turi būti suvartotas nedelsiant. Jei nevartojamas iš karto, paruoštą vaistą galima laikyti gamintojo dėžutėje iki 8 valandų kambario temperatūroje (≤ 25 °C) arba iki 24 valandų 2 °C–8 °C temperatūroje.

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Reblozyl sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra luspaterceptas. Kiekviename flakone yra 25 mg arba 75 mg luspatercepto. Paruošus kiekviename 1 ml tirpalo yra 50 mg luspatercepto.
- Kitos sudedamosios dalys yra citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbato 80 (E433), sacharozė, vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti) ir natrio hidroksidas (pH sureguliuoti). Reblozyl sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80, žr. 2 skyrių.

Reblozyl išvaizda ir kiekis pakuotėje

Reblozyl yra balti ar beveik balti milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Reblozyl tiekiamas stikliniuose flakonuose, kuriuose yra 25 mg arba 75 mg luspatercepto.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6 skyriuje.

Vaistinio preparato laikymas

Neatidarytas flakonas

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas tirpalas

Laikant originalioje dėžutėje, paruošto vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas vartojant pademonstruotas iki 8 valandų kambario temperatūroje ($\leq 25\text{ °C}$) arba iki 24 valandų 2 °C–8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, ir tai negali trukti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

Dozės apskaičiavimas

Pagal paciento svorį (kg) bendrą dozę galima apskaičiuoti taip:

Bendra dozė (mg) = dozės lygis (mg/kg) x paciento svoris (kg) kas tris savaites.

Paruošimo instrukcijos

Reblozyl tiekiamas kaip liofilizuoti milteliai, kuriuos reikia ištirpinti injekciniame vandenyje. Paruošimui reikia naudoti švirkštą su atitinkamomis padalomis, kad būtų užtikrinta tiksli dozė. Žr. 1 lentelę.

1 lentelė: Reblozyl paruošimo lentelė

Stiprumas	Tirpalui paruošti reikalingas injekcinio vandens kiekis	Koncentracija paruošus (nominali vertė)
25 mg flakonas	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg flakonas	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Nuplėškite spalvotą dangtelį nuo flakono ir nuvalykite viršų alkoholiu sudrėkinta servetėle.
2. Suleiskite injekcinio vandens į flakoną naudodami tinkamai sugraduotą švirkštą, adata nukreipdami srautą ant liofilizuotų miltelių. Leiskite pastovėti vieną minutę.
3. Išmeskite adatą ir švirkštą, naudotus paruošimui. Nenaudokite jų injekcijai po oda.
4. Švelniai sukiokite flakoną sukamaisiais judesiais 30 sekundžių. Nustokite sukioti ir palikite flakoną stovėti vertikalioje padėtyje 30 sekundžių.
5. Apžiūrėkite, ar flakono tirpale neliko neištirpusių miltelių. Jei pastebima neištirpusių miltelių, kartokite 4 veiksmą, kol milteliai visiškai ištirps.
6. Apverskite flakoną ir 30 sekundžių švelniai sukinėkite apverstoje padėtyje. Gražinkite flakoną į vertikalią padėtį ir palikite pastovėti 30 sekundžių.
7. Pakartokite 6 veiksmą dar septynis kartus, kad užtikrintumėte visišką medžiagos ištirpimą flakono šonuose.
8. Prieš vartojimą apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Tinkamai paruošus, paruoštas Reblozyl tirpalas yra bespalvis arba gelsvas, skaidrus ar šiek tiek opalinis tirpalas, kuriame nėra

matomų pašalinių dalelių. Nevartokite, jei pastebite neištirpusio vaistinio preparato ar pašalinių dalelių.

9. Jei paruoštas tirpalas nevartojamas iškart, žr. *Vaistinio preparato laikymas* ankstesniame skyriuje.

Vartojimo metodas

Jei paruoštas Reblozyl tirpalas buvo atšaldytas, 15–30 minučių prieš injekciją išimkite iš šaldytuvo, kad jis pasiektų kambario temperatūrą. Dėl to injekcija bus malonesnė.

Rekomenduojamas didžiausias vaistinio preparato tūris injekcijos vietoje yra 1,2 ml. Jei reikia daugiau nei 1,2 ml, visas Reblozyl tūris turi būti padalytas į atskiras panašaus tūrio injekcijas ir suleidžiamas į skirtingas vietas, naudojant tą pačią anatomicinę vietą, bet priešingose kūno pusėse. Paruoškite reikiamą kiekį Reblozyl flakonų norimai dozei pasiekti.

Reblozyl leiskite po oda į žastą, šlaunį ar pilvą.

Jei reikia kelių injekcijų, kiekvienai injekcijai po oda naudokite naują švirkštą ir adatą. Visą nesuvartotą preparato dalį išmeskite. Negalima skirti daugiau kaip vienos dozės iš vieno flakono.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.