

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reblozyl 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Reblozyl 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Reblozyl 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 25 mg luspatercepta (*luspatercept*). Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 50 mg luspatercepta.

Reblozyl 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 75 mg luspatercepta. Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 50 mg luspatercepta.

Luspatercepts tiek ražots Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese Hamster Ovary, CHO*) šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Balts vai pelēkbalts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reblozyl ir paredzēts pieaugušajiem, lai ārstētu no asins pārliešanas atkarīgu anēmiju ļoti zema, zema un vidēja riska mielodisplastiskā sindroma (MDS) dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Reblozyl ir paredzēts pieaugušajiem, lai ārstētu anēmiju, kas saistīta ar no asins pārliešanas atkarīgu un no asins pārliešanas neatkarīgu bēta-talasēmiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze hematoloģisko slimību ārstēšanā.

Devas

Pirms katras Reblozyl ievadīšanas jānovērtē pacientu hemoglobīna (Hb) līmenis. Ja pirms dozēšanas tiek veikta sarkano asins šūnu (*red blood cell, RBC*) pārliešana, dozēšanas nolūkā jāņem vērā Hb līmenis pirms pārliešanas.

Ieteicamā Reblozyl sākumdeva ir 1 mg/kg, ievadot reizi 3 nedēļās.

- *Mielodisplastiskie sindromi*

Ieteicamais vēlamais Hb koncentrācijas diapazons ir no 10 g/dl līdz 12 g/dl. Devas palielināšana nepietiekamas atbildes reakcijas gadījumā ir norādīta zemāk.

1. tabula: Devas palielināšana nepietiekamas atbildes reakcijas gadījumā

Deva 1 mg/kg	Devas palielināšana
Ja pēc vismaz 2 secīgām 1 mg/kg devām pacientam: - joprojām nepieciešama RBC pārliešana, vai - netiek sasniegta Hb koncentrācija ≥ 10 g/dl un Hb palielinās < 1 g/dl	Deva jāpalielina līdz 1,33 mg/kg
Deva 1,33 mg/kg	Devas palielināšana
Ja pēc vismaz 2 secīgām 1,33 mg/kg devām pacientam: - joprojām nepieciešama RBC pārliešana, vai - netiek sasniegta Hb koncentrācija ≥ 10 g/dl un Hb palielinās < 1 g/dl	Deva jāpalielina līdz 1,75 mg/kg

Devu nedrīkst palielināt biežāk kā ik pēc 6 nedēļām (2 ievadīšanām), un tā nedrīkst pārsniegt maksimālo 1,75 mg/kg devu reizi 3 nedēļās. Devu nedrīkst palielināt uzreiz pēc devas atlikšanas.

Pacientiem, kuriem pirms dozēšanas Hb līmenis ir > 9 g/dL, un kuri nav sasnieguši neatkarību no pārliešanas, un pēc ārsta ieskatiem var būt vajadzīga devas palielināšana, nevar izslēgt Hb līmeņa paaugstināšanās risku virs mērķa sliekšņa vērtības.

Ja pacients zaudē atbildes reakciju (t.i., neatkarība no asins pārliešanas), deva jāpalielina par vienu devas līmeni (skatīt 2. tabulu).

- No asins pārliešanas atkarīga β -talasēmija*

Pacientiem, kuri nesasniedz atbildes reakciju, kas definēta kā vismaz par trešdaļu samazināts RBC pārliešanas slogs pēc ≥ 2 secīgām devām (6 nedēļām) ar 1 mg/kg sākumdevu, deva jāpalielina līdz 1,25 mg/kg. Devu nedrīkst palielināt, pārsniedzot maksimālo 1,25 mg/kg devu reizi 3 nedēļās.

Ja pacients zaudē atbildes reakciju (ja RBC pārliešanas slodze pēc sākotnējās reakcijas atkal palielinās), deva jāpalielina par vienu devas līmeni (skatīt 3. tabulu).

- No asins pārliešanas neatkarīga β -talasēmija*

Pacientiem, kuri pēc ≥ 2 secīgām devām (6 nedēļām) vienā un tajā pašā devas līmenī (bez asins pārliešanas, t. i., vismaz 3 nedēļas pēc pēdējās asins pārliešanas) nesasniedz atbildes reakciju vai kuriem nesaglabājas atbildes reakcija, kas definēta kā Hb līmeņa paaugstināšanās par ≥ 1 g/dl, salīdzinot ar rādītāju pirms devu lietošanas, deva jāpalielina par vienu devas līmeni (skatīt 3. tabulu). Deva nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 1,25 mg/kg reizi 3 nedēļās.

Palielināšana līdz nākamajam devas līmenim

Zemāk norādīta devas palielināšana līdz nākamajam līmenim saskaņā ar pašreizējo devu:

2. tabula: Palielināšana līdz nākamajam devas līmenim MDS gadījumā

Pašreizējā deva	Palielinātā deva
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

3. tabula: Palielināšana līdz nākamajam devas līmenim β -talasēmijas gadījumā

Pašreizējā deva	Palielinātā deva
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Deva piemērojama tikai no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas gadījumā.

Devas samazināšana un devas atlikšana

Ja 3 nedēļu laikā, neveicot asins pārliešanu, Hb palielinās > 2 g/dl, salīdzinot ar Hb vērtību iepriekšējās devas līmenī, Reblozyl deva jāsamazina par vienu devas līmeni.

Ja Hb ir ≥ 12 g/dl, vismaz 3 nedēļas neveicot pārliešanu, deva jāatliek līdz Hb ir ≤ 11 g/dl. Ja salīdzinājumā ar Hb vērtību iepriekšējās devas līmenī vienlaikus arī strauji paaugstinās Hb (> 2 g/dl 3 nedēļu laikā, netiekot veiktai pārliešanai), pēc devas atlikšanas jāapsver devas samazināšana par vienu pakāpi uz leju.

Devu nedrīkst samazināt zemāk par 0,8 mg/kg (MDS vai no asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas gadījumā) un zemāk par 0,6 mg/kg (no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas gadījumā).

Samazinātā deva ārstēšanas laikā ar luspaterceptu ir norādīta zemāk.

4. tabula: Samazinātā deva MDS gadījumā

Pašreizējā deva	Samazinātā deva
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

5. tabula: Samazinātā deva β -talasēmijas gadījumā

Pašreizējā deva	Samazinātā deva
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Deva piemērojama tikai no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas gadījumā.

Devas maiņa nevēlamu blakusparādību dēļ

Norādījumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu ar luspaterceptu saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā ir aprakstīti 6. tabulā.

6. tabula: Norādījumi par devas maiņu

Ar ārstēšanu saistītas nevēlamas blakusparādības*	Norādījumi par devu
2. pakāpes nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu), tai skaitā 2. pakāpes hipertensija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	- Pārtraukt ārstēšanu uz laiku - Kad nevēlamās blakusparādības izpausme ir mazinājusies vai ir atjaunojusies sākotnējais stāvoklis, atsākt lietošanu iepriekšējā devas līmenī
≥ 3 . pakāpes hipertensija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	- Pārtraukt ārstēšanu uz laiku - Tiklīdz asinsspiediens tiek kontrolēts, atsākt lietošanu ar samazinātu devu saskaņā ar ieteikumiem par devas samazināšanu

Ar ārstēšanu saistītas nevēlamas blakusparādības*	Norādījumi par devu
Citas pastāvīgas ≥ 3 . pakāpes nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	- Pārtraukt ārstēšanu uz laiku - Kad nevēlamās blakusparādības izpausme ir mazinājusies vai ir atjaunojusies sākotnējais stāvoklis, atsākt lietošanu iepriekšējā devas līmenī vai ar samazinātu devu saskaņā ar ieteikumiem par devas samazināšanu
Ekstramedulārās hemopoēzes (EMH) masas, kas izraisa nopietnas komplikācijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	Pārtraukt ārstēšanu pavisam

* 1. pakāpe: vieglas; 2. pakāpe: vidēji smagas; 3. pakāpe: smagas; 4. pakāpe: dzīvībai bīstamas blakusparādības.

Izlaistas devas

Ja izlaista vai aizkavēta ieplānotā ārstēšanas ievadīšana, pacientam jāievada Reblozyl pēc iespējas ātrāk, un dozēšana jāturpina atbilstoši norādījumiem, ievērojot vismaz 3 nedēļas starp devām.

Pacienti, kam rodas atbildes reakcijas zudums

Ja pacientiem rodas Reblozyl atbildes reakcijas zaudums, jānovērtē izraisošie faktori (piem., asiņošanas gadījums). Ja tiek izslēgti tipiski hematoloģiskās atbildes reakcijas zuduma cēloņi, jāapsver devas palielināšana, kā aprakstīts iepriekš attiecīgajai indikācijai, kas tiek ārstēta (skatīt 2. un 3. tabulu).

Pārtraukšana

Reblozyl lietošana jāpārtrauc pavisam, ja pacientiem pēc 9 ārstēšanas nedēļām (3 devām), ievadot maksimālo devas līmeni, nav pārliešanas slodzes samazinājuma (pacientiem, kuriem ir no asins pārliešanas atkarīga β -talasēmija) vai Hb līmeņa paaugstināšanās bez asins pārliešanas, salīdzinot ar sākotnējo vērtību (pacientiem, kuriem ir no asins pārliešanas neatkarīga β -talasēmija), vai asins pārliešanas slodzes samazinājuma, tostarp nav Hb līmeņa paaugstinājuma salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (MDS pacientiem), un ja nav atrasti alternatīvi skaidrojumi atbildes reakcijas neesamībai (piem., asiņošana, operācija, citas vienlaicīgas slimības), vai ja rodas nepieņemama toksicitāte jebkurā laikā.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Reblozyl sākumdeva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par ≥ 60 gadus veciem β -talasēmijas pacientiem ir ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

Sākumdeva nav jāpielāgo pacientiem, kuru kopējais bilirubīna (BIL) līmenis $>$ augšējo normas robežu (ANR) un/vai alanīna aminotransferāze (AlAT) vai aspartāta aminotransferāze (AsAT) $< 3 \times$ ANR (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Datu trūkuma dēļ nevar sniegt konkrētus ieteikumus par devām pacientiem ar AlAT vai AsAT $\geq 3 \times$ ANR vai aknu bojājuma CTCAE pakāpi ≥ 3 (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Sākumdevas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (individuālais aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums [estimated glomerular filtration rate, eGFR]) no 30 līdz 89 ml/min nav nepieciešama.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (individuālais eGFR < 30 ml/min) nevar tikt sniegti konkrēti ieteikumi par devām klīnisko datu trūkuma dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī ir novērota spēcīgāka iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, un attiecīgi jāpielāgo deva (skatīt 6. tabulu).

Pediatriiskā populācija

Reblozyl nav piemērots lietošanai pediatriiskā populācijā mielodisplastisko sindromu gadījumā vai pediatrijas pacientiem, kas ir jaunāki par 6 gadiem, β -talasēmijas gadījumā. Reblozyl drošums un efektivitāte, lietojot pediatrijas pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz mazāk nekā 18 gadiem, β -talasēmijas gadījumā vēl nav pierādīta. Neklīniskos datus skatīt 5.3. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Pēc sagatavošanas Reblozyl šķīdums jāinjicē subkutāni augšdelmā, augšstilbā vai vēderā. Jāaprēķina precīzs kopējais pacientam nepieciešamais sagatavotā šķīduma devas lielums, un tas lēnām no vienreizējas devas flakona(-iem) jāuzpilda šļircē.

Ieteicamais maksimālais zāļu tilpums vienā injekcijas vietā ir 1,2 ml. Ja nepieciešams ievadīt vairāk nekā 1,2 ml, kopējais tilpums jāsadala atsevišķās līdzīga tilpuma injekcijās un jāievada dažādās vietās, izmantojot to pašu anatomisko apvidu, bet pretējās ķermeņa pusēs.

Ja nepieciešamas vairākas injekcijas, katrai subkutānajai injekcijai jāizmanto jauna šļirce un adata. No flakona jāievada ne vairāk kā viena deva.

Ja Reblozyl šķīdums pēc sagatavošanas ir ticis atdzesēts, tas 15-30 minūtes pirms injekcijas veikšanas jāizņem no ledusskapja, lai ļautu tam sasniegt istabas temperatūru. Tas injekciju padarīs patīkamāku.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Pacienti, kuriem ir nepieciešama ārstēšana EMH masas augšanas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Trombemboliski notikumi

Attiecībā uz β -talasēmijas pacientiem pivotālā pētījuma dubultmaskētajā fāzē no asins pārliešanas atkarīgiem pacientiem par trombemboliskiem notikumiem (TEN) ziņots 3,6 % pacientu (8/223), kuri tika ārstēti ar luspaterceptu, un 0,7 % pacientu (1/134) pivotālā pētījuma atklātajā posmā no asins pārliešanas neatkarīgiem pacientiem. TEN, par kuriem tika ziņots, ietvēra dziļo vēnu trombozi (DVT), vārtu vēnu trombozi, plaušu emboliju, išēmisko insultu un virspusēju tromboflebītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem ar TEN bija veikta splenektomija un bija vismaz viens cits TEN attīstības riska faktors (piem., trombocitoze anamnēzē vai vienlaikus lietota hormonu aizstājterapija). TEN rašanās nebija saistīta ar paaugstinātu Hb līmeni. Potenciālais ieguvums no ārstēšanas ar luspaterceptu jāsalīdzina ar iespējamo TEN risku β -talasēmijas pacientos, kuriem veikta splenektomija un kuriem ir citi TEN attīstības riska faktori. Saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām pacientiem ar β -talasēmiju, kas ir augstāka riska grupā, jāapsver tromboprolifakse.

MDS pacientu grupā par TEN ziņots 3,9 % (13/335) ar luspaterceptu ārstēto pacientu. Ziņotie TEN ietvēra smadzeņu išēmiju un cerebrovaskulārus notikumus 1,2 % (4/335) pacientu. Visi TEN radās pacientiem ar nozīmīgiem riska faktoriem (priekšskambaru fibrilācija, insults vai sirds mazspēja un perifērisko asinsvadu slimība), un tie nebija saistīti ar paaugstinātu Hb, trombocītu līmeni vai hipertensiju.

Ekstramedulāras hemopoēzes masas

Ekstramedulāras hemopoēzes (EMH) masas tika novērotas 3,2 % (10/315) no asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas pacientu, kurus pivotālā pētījumā un ilgtermiņa novērošanas pētījumā ārstēja ar luspaterceptu. EMH masu izraisīti muguras smadzeņu kompresijas simptomi radās 1,9 % (6/315) pacientu, kurus ārstēja ar luspaterceptu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

EMH masas tika novērotas 6,3 % (6/96) no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientu, kurus pivotālā pētījumā ārstēja ar luspaterceptu. EMH masas izraisīta muguras smadzeņu kompresija radās 1 % (1/96) pacientu, kurus ārstēja ar luspaterceptu. Pētījuma atklātajā posmā EMH masas tika novērotas vēl 2 pacientiem, tātad pavisam 8 no 134 (6 %) pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar EMH masām ārstēšanas laikā šīs masas var palielināties un var rasties komplikācijas. Pazīmes un simptomi var būt dažādi atkarībā no anatomiskās lokalizācijas. Pacienti ārstēšanas sākumā un tās laikā jākontrolē, vai nerodas simptomi un pazīmes vai komplikācijas, ko izraisa EMH masas, un jāārstē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Nopietnu EMH masu izraisītu komplikāciju gadījumā ārstēšana ar luspaterceptu ir jāpārtrauc.

Paaugstināts asinsspiediens

Pivotālos pētījumos par MDS un β -talasēmijas pacientiem, kurus ārstēja ar luspaterceptu, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens vidēji paaugstinājās līdz 5 mmHg salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palielināta hipertensijas sastopamība pirmajos 12 ārstēšanas mēnešos tika novērota no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuri tika ārstēti ar luspaterceptu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanu drīkst sākt tikai tad, ja asinsspiediens tiek atbilstoši kontrolēts. Asinsspiediens jākontrolē pirms katras luspatercepta ievadīšanas. Luspatercepta deva, iespējams, būs jāpielāgo vai to var atlikt, un pacientiem hipertensija jāārstē saskaņā ar spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām (skatīt 6. tabulu 4.2. apakšpunktā). Pastāvīgas hipertensijas vai jau esošas hipertensijas pastiprināšanās gadījumā vēlreiz jāizvērtē iespējama ieguvums no ārstēšanas ar Reblozyl.

Traumatisks lūzums

No asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas pacientu grupā traumatiski lūzumi tika novēroti 0,4 % (1/223) ar luspaterceptu ārstēto pacientu.

No asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientu grupā traumatiski lūzumi tika novēroti 8,3 % (8/96) ar luspaterceptu ārstēto pacientu. Pacienti jāinformē par traumatiska lūzuma risku.

Palīgvielas

Satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Satur polisorbāta 80

Šīs zāles satur 0,1 mg polisorbāta 80 katrā 25 mg/flakonā vai 0,3 mg polisorbāta 80 katrā 75 mg/flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli mijiedarbības klīniskie pētījumi nav veikti. Vienlaicīga dzelzs helātu veidošanās līdzekļu lietošana neietekmēja luspatercepta farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar Reblozyl un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pirms sākt ārstēšanu ar Reblozyl sievietēm reproduktīvā vecumā jāveic grūtniecības tests un jāizsniedz pacienta kartīte.

Grūtniecība

Ārstēšanu ar Reblozyl nedrīkst sākt, ja sievietei ir iestājusies grūtniecība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Dati par Reblozyl lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Reblozyl ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu.). Ja pacientei iestājas grūtniecība, Reblozyl lietošana jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai luspatercepts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Luspatercepts tika konstatēts žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā luspatercepta nevēlamā ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma, lēmums pārtraukt barošanu ar krūti terapijas laikā ar Reblozyl un 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas vai pārtraukt terapiju ar Reblozyl jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Luspatercepta ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Pamatojoties uz atklājumiem par dzīvniekiem, luspatercepts var apdraudēt sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Reblozyl maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Spēja reaģēt, veicot šos uzdevumus, var tikt traucēta noguruma, vertigo, reiboņa vai ģīboņa risku dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu.). Tādēļ pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, līdz viņi uzzina par jebkādu ietekmi uz viņu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

• *Mielodisplastiskie sindromi*

Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk pacientiem, kas saņem Reblozyl (vismaz 15 % no pacientiem), bija nogurums, caureja, slikta dūša, astēnija, reibonis, perifēriska tūska un muguras sāpes. ≥ 3 . pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots biežāk (vismaz 2 % no pacientiem), ietvēra, hipertensijas notikumus (12,5 %), ģīboni (3,6 %), aizdusu (2,7 %), nogurumu (2,4 %) un trombocitopēniju (2,4 %). Nopietnās zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots biežāk (vismaz 1 % no pacientiem), bija urīnceļu infekcija (1,8 %), aizdusa (1,5 %) un muguras sāpes (1,2 %).

Astēnija, nogurums, slikta dūša, caureja, hipertensija, aizdusa, reibonis un galvassāpes biežāk parādījās pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos.

Nevēlamo notikumu dēļ ārstēšana tika pārtraukta 10,1 % ar luspaterceptu ārstēto pacientu. Visbiežākais ārstēšanas pārtraukšanas iemesls luspatercepta grupā, bija pamatā esošās MDS progresēšana.

Devas atlikšana tādēļ, ka pirms devas $Hb \geq 12$ g/dl, bija nepieciešama 24,3 % ar luspaterceptu ārstēto pacientu.

- *No asins pārliešanas atkarīga β -talasēmija*

Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots biežāk pacientiem, kas saņem Reblozyl (vismaz 15 % no pacientiem), bija galvassāpes, kaulu sāpes un artralģija. ≥ 3 . pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots biežāk, bija hiperurikēmija. Nopietnākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, bija trombemboliski dziļo vēnu trombozes gadījumi, išēmisks insults, vārtu vēnu tromboze un plaušu embolija (skatīt 4.4. apakšpunktu.).

Kaulu sāpes, astēnija, nogurums, reibonis un galvassāpes biežāk parādījās pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos.

Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšana tika pārtraukta 2,6 % ar luspaterceptu ārstēto pacientu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta ārstēšanas ar luspaterceptu grupā, bija artralģija, muguras sāpes, kaulu sāpes un galvassāpes.

- *No asins pārliešanas neatkarīga β -talasēmija*

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuriem ievadīja Reblozyl (vismaz 15 % pacientu), bija kaulu sāpes, galvassāpes, artralģija, muguras sāpes, prehipertensija un hipertensija. Visbiežāk ziņotā ≥ 3 . pakāpes un visnopietnākā ziņotā nevēlamā blakusparādība (vismaz 2 % pacientu) bija traumatisks lūzums. Muguras smadzeņu kompresija EMH masu dēļ attīstījās 1 % pacientu.

Kaulu sāpes, muguras sāpes, augšējo elpceļu infekcija, artralģija, galvassāpes un prehipertensija biežāk attīstījās pirmajos 3 terapijas mēnešos.

Lielākā daļa zāļu nevēlamo blakusparādību nebija nopietnas, un to dēļ zāļu lietošana nebija jāpārtrauc. Nevēlamās blakusparādības dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta 3,1 % pacientu, kuri tika ārstēti ar luspaterceptu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija muguras smadzeņu kompresija, ekstramedulāra asinsrade un artralģija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Lielākais katras nevēlamās blakusparādības biežums, kas novērots un ziņots pacientiem pivotālos MDS, β -talasēmijas pētījumos un ilgtermiņa novērošanas pētījumā, ir parādīts 7. tabulā zemāk. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas zemāk pēc ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijas un vēlamā termina. Biežums tiek definēti kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

7. tabula: Zāļu nevēlamās blakusparādības (ZBP) pacientiem, kuri četros pivotālajos pētījumos ārstēti ar Reblozyl MDS un/vai β -talasēmijas gadījumos

Orgānu sistēmu klasifikācija	Vēlamais termins	Biežums (visas pakāpes) MDS gadījumā	Biežums (visas pakāpes) β -talasēmijas gadījumā
Infekcijas un infestācijas	bronhīts	Bieži	Bieži ^a
	urīnceļu infekcija	Ļoti bieži	Bieži ^a
	elpceļu infekcija	Bieži	
	augšējo elpceļu infekcija	Bieži	Ļoti bieži ^a
	gripa	Bieži	Ļoti bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	ekstramedulāra asinsrade ^{VI}	Nav zināms ^{VII}	Bieži
	trombocitopēnija	Bieži	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Vēlamais termins	Biežums (visas pakāpes) MDS gadījumā	Biežums (visas pakāpes) β-talasēmijas gadījumā
Imūnās sistēmas traucējumi	paaugstināta jutība ^{I, VI}	Bieži	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	hiperurikēmija	Bieži	Bieži
	dehidratācija	Bieži	
	samazināta ēstgriba	Bieži	
	elektrolītu līdzsvara traucējumi ^{IX}	Ļoti bieži	
Psihiskie traucējumi	bezmiegs	Bieži	Ļoti bieži ^b
	trauksme	Bieži	Bieži
	aizkaitināmība		Bieži
	apjukuma stāvoklis	Bieži	
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	migrēna		Bieži ^b
	muguras smadzeņu kompresija ^{VI}		Bieži
	ģībonis/ģībšanas sajūta	Bieži	Bieži ^a
Ausu un labirinta bojājumi	vertigo/pozicionāls vertigo	Bieži	Bieži ^a
Sirds funkcijas traucējumi	priekškambaru fibrilācija	Bieži	
	sirds mazspēja	Bieži	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	prehipertensija		Ļoti bieži ^b
	hipertensija ^{II, VI}	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	tahikardija	Bieži	
	trombemboliski notikumi ^{IV, VI}	Bieži	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	klepus	Ļoti bieži	
	asiņošana no deguna	Bieži	Bieži ^b
	aizdusa ^{VIII}	Ļoti bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	vēdersāpes	Bieži	Ļoti bieži ^b
	diskomforts vēderā	Bieži	
	caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži ^a
	slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	hiperhidroze	Bieži	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	muguras sāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	artralģija ^{VI}	Bieži	Ļoti bieži
	sāpes kaulos ^{VI}	Bieži	Ļoti bieži
	mialģija	Bieži	
	muskuļu vājums	Bieži	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Vēlamais termins	Biežums (visas pakāpes) MDS gadījumā	Biežums (visas pakāpes) β-talasēmijas gadījumā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	proteinūrija		Bieži ^b
	albuminūrija		Bieži ^b
	nieru bojājums ^x	Bieži	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	ar sirdsdarbību nesaistītas sāpes krūšu apvidū	Bieži	
	gripai līdzīga slimība	Bieži	
	nogurums	Ļoti bieži	Ļoti bieži ^a
	astēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	reakcijas injekcijas vietā ^{III, VI}	Bieži	Bieži
	perifēra tūska	Ļoti bieži	
Izmeklējumi	paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži ^v
	paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Bieži	Ļoti bieži ^v
	paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži ^v
	paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis	Bieži	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	traumatiskais lūzums ^{VI}		Bieži ^b

Cetri pivotālie pētījumi ir ACE-536-MDS-001 (ESA rezistenta vai nepanesoša MDS), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (no asins pārliešanas atkarīga β-talasēmija) un ACE-536-B-THAL-002 (no asins pārliešanas neatkarīga β-talasēmija).

^I Paaugstināta jutība ietver plakstiņu tūska, paaugstinātu jutību pret zālēm, sejas pietūkumu, periorbitālu tūska, sejas tūska, angioedēmu, lūpu pietūkumu, zāļu izraisītus izsitumus.

^{II} Hipertensija ietver primāro hipertensiju, hipertensiju un hipertensīvo krīzi.

^{III} Injekcijas vietas reakcijas ietver injekcijas vietas eritēmu, injekcijas vietas niezi, injekcijas vietas pietūkumu un izsitumus injekcijas vietā.

^{IV} TEN ietver dziļo vēnu trombozi, vārtu vēnu trombozi, išēmisko insultu un plaušu emboliju.

^V Biežums noteikts pēc laboratorijas vērtībām jebkurai pakāpei.

^{VI} Skatīt "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts" 4.8. apakšpunktā.

^{VII} Ziņots tikai pēcreģistrācijas periodā.

^{VIII} Aizdusa ietver slodzes aizdusu pētījumā ACE-536-MDS-002.

^{IX} Elektrolītu līdzsvara traucējumi ietver kaulu, kalcija, magnija un fosfora vielmaiņas traucējumus un elektrolītu un šķidruma līdzsvara traucējumus.

^X Nevēlamās blakusparādības ietver līdzīgus/grupētus terminus.

^a Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas no asins pārliešanas atkarīgas β-talasēmijas pētījumā ACE-536-B-THAL-001.

^b Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas no asins pārliešanas neatkarīgas β-talasēmijas pētījumā ACE-536-B-THAL-002.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kaulu sāpes

Par kaulu sāpēm ziņots 2,4 % MDS pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu, un visi notikumi bija 1.–2. pakāpes.

Par kaulu sāpēm ziņots 19,7 % no asins pārliešanas atkarīgu β -talasēmijas pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 8,3 %), un lielākā daļa notikumu (41/44) bija 1.–2. pakāpes, bet 3 gadījumi bija 3. pakāpes. Viens no 44 gadījumiem bija nopietns, un 1 gadījums izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu. Kaulu sāpes visbiežāk bija pirmajos 3 mēnešos (16,6 %), salīdzinot ar 4. līdz 6. mēnesi (3,7 %).

Par kaulu sāpēm ziņots 36,5 % no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 6,1 %), un lielākā daļa notikumu (32/35) bija 1.–2. pakāpes, bet 3 notikumi bija 3. pakāpes. Nevienam pacientam ārstēšana netika pārtraukta kaulu sāpju dēļ.

Artralģija

Par artralģiju ziņots 7,2 % MDS pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu, un 0,6 % notikumu bija ≥ 3 . pakāpes.

Par artralģiju ziņots 19,3 % no transfūzijas atkarīgu β -talasēmijas pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 11,9 %), un 2 pacientiem (0,9 %) tā izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu.

Par artralģiju ziņots 29,2 % no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 14,3 %), lielākā daļa notikumu (26/28) bija 1.–2. pakāpes, un 2 gadījumi bija 3. pakāpes. Artralģija izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu 1 pacientam (1 %).

Hipertensija

MDS un β -talasēmijas pacientiem, kuri ārstēti ar luspaterceptu, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens vidēji paaugstinājās līdz 5 mmHg salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kas netika novērots pacientiem, kuri saņēma placebo.

Par hipertensijas notikumiem ziņots 12,5 % MDS pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 9,2 %). Par 3. pakāpes hipertensijas gadījumiem ziņots 25/335 pacientiem (7,5 %), kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 3,9 %).

Par hipertensiju ziņots 19,8 % no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 2 %). Lielākā daļa notikumu (16/19) bija 1.–2. pakāpes, bet 3 notikumi bija 3. pakāpes (3,1 %) pacientiem, kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 0 %). Laika gaitā palielināta hipertensijas sastopamība pirmajos 8–12 mēnešos ir novērota no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuri ārstēti ar luspaterceptu. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Par hipertensiju ziņots 8,1 % no asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuri ārstēti ar luspaterceptu (2,8 % placebo). Skatīt 4.4. apakšpunktu. Par 3. pakāpes notikumiem ziņots 4 pacientiem (1,8 %), kuri ārstēti ar luspaterceptu (0 % placebo).

Paaugstināta jutība

Paaugstinātas jutības tipa reakcijas ietvēra plakstiņu tūsku, paaugstinātu jutību pret zālēm, sejas pietūkumu, periorbitālu tūsku, sejas tūsku, angioedēmu, lūpu pietūkumu, zāļu izraisītus izsitumus.

Par paaugstinātas jutības tipa reakcijām ziņots 4,6 % MDS pacientu (placebo 2,6 %), un visi notikumi pacientiem, kuri tika ārstēti ar luspaterceptu, bija 1.–2. pakāpes.

Sejas tūska attīstījās 3,1 % no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientu (placebo 0 %).

Paaugstinātas jutības tipa reakcijas ietvēra 4,5 % no asins pārliešanas atkarīgu β -talasēmijas pacientu, kuri ārstēti ar luspaterceptu (placebo 1,8 %), un visi gadījumi bija 1.–2. pakāpes. Paaugstinātas jutības dēļ ārstēšana tika pārtraukta 1 pacientam (0,4 %).

Injekcijas vietas reakcijas

Par injekcijas vietas reakcijām, ieskaitot eritēmu injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā, pietūkumu injekcijas vietā un izsitumus injekcijas vietā.

Par injekcijas vietas reakcijām ziņots 3,6 % MDS pacientu.

Par injekcijas vietas reakcijām ziņots 2,2 % no asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas pacientu (placebo 1,8 %), un visi gadījumi bija 1. pakāpes, un neviens no tiem nelika pārtraukt ārstēšanu.

Par injekcijas vietas reakcijām ziņots 5,2 % no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientu (placebo 0 %), visi notikumi bija 1. pakāpes, un neviens no tiem nelika pārtraukt ārstēšanu.

Trombemboliski notikumi

TEN ietvēra dziļo vēnu trombozi, vārtu vēnu trombozi, išēmisko insultu un plaušu emboliju.

Par TEN ziņots 3,9 % MDS pacientu (placebo 3,9 %). Ziņotie TEN ietvēra smadzeņu išēmiju un cerebrovaskulārus notikumus 1,2 % pacientu. Visi TEN radās pacientiem ar nozīmīgiem riska faktoriem (priekškambaru fibrilācija, insults vai sirds mazspēja un perifērisko asinsvadu slimība), un tie nebija saistīti ar paaugstinātu Hb, trombocītu līmeni vai hipertensiju. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

TEN radās 3,6 % no asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas pacientu, kuri saņēma luspaterceptu (placebo 0,9 %).

TEN (virspusējs tromboflebīts) attīstījās 0,7 % pacientu pivotālā pētījuma atklātajā posmā no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientiem.

Visi TEN, par kuriem ziņots, bija pacientiem, kuriem bija veikta splenektomija un kuriem bija vismaz viens cits riska faktors. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ekstramedulāras hemopoēzes masas

EMH masas radās 10/315 (3,2 %) no asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuri saņēma luspaterceptu (placebo 0 %). Pieci gadījumi bija 1.–2. pakāpes, 4 gadījumi bija 3. pakāpes un 1 gadījums bija 4. pakāpes. Trīs pacienti pārtrauca zāļu lietošanu EMH masu dēļ. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

EMH masas radās 6/96 (6,3 %) no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuri saņēma luspaterceptu (placebo 2 %). Lielākā daļa gadījumu (5/6) bija 2. pakāpes, bet 1 gadījums bija 1. pakāpes. Vienam pacientam EMH masu dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana. Pētījuma atklātajā posmā EMH masas tika novērotas vēl 2 pacientiem, tātad pavisam 8 no 134 (6 %) pacientiem. Lielākā daļa gadījumu (7/8) bija 1.–2. pakāpes un ārstējami saskaņā ar standarta klīnisko praksi. Luspatercepta ievadi pēc masu konstatēšanas turpināja 6 no 8 pacientiem. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

EMH masas var rasties arī pēc pagarināta ārstēšanas kursa ar luspaterceptu (t. i., pēc 96 nedēļām).

Muguras smadzeņu kompresija

EMH masu izraisīta muguras smadzeņu kompresija vai simptomi radās 6/315 (1,9 %) no asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuri saņēma luspaterceptu (placebo 0 %).

Četriem pacientiem ārstēšana tika pārtraukta ≥ 3 . pakāpes muguras smadzeņu kompresijas simptomu dēļ.

EMH masu izraisīta muguras smadzeņu kompresija radās 1/96 (1 %) no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientam, kuram anamnēzē bija EMH masas un kurš saņēma luspaterceptu (placebo 0 %). Šim pacientam zāļu lietošana tika pārtraukta 4. pakāpes muguras smadzeņu kompresijas dēļ. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Traumatisks lūzums

Traumatisks lūzums radās 1 (0,4 %) no asins pārliešanas atkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuri saņēma luspaterceptu (placebo 0 %).

Traumatisks lūzums radās 8 (8,3 %) no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuri saņēma luspaterceptu (placebo 2 %); par ≥ 3 . pakāpes notikumiem ziņots 4 pacientiem (4,2 %), kuri ārstēti ar luspaterceptu, un 1 pacientam (2 %), kurš saņēma placebo.

Imunogenitāte

MDS klīniskajos pētījumos, analizējot 395 MDS pacientus, kuri tika ārstēti ar luspaterceptu un kuriem bija iespējams novērtēt antiluspatercepta antivielu klātbūtni, 36 (9,1 %) pacientiem tika atklātas ārstēšanas izraisītas antiluspatercepta antivielas, tai skaitā 18 (4,6 %) pacientiem atklātas luspaterceptu neitralizējošas antivielas.

No asins pārliešanas atkarīgas un no asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas klīniskajos pētījumos, analizējot 380 β -talasēmijas pacientus, kuri tika ārstēti ar luspaterceptu un kuriem bija iespējams novērtēt antiluspatercepta antivielu klātbūtni, 7 (1,84 %) pacientiem tika atklātas ārstēšanas izraisītas antiluspatercepta antivielas, tai skaitā 5 (1,3 %) pacientiem atklātas luspaterceptu neitralizējošas antivielas.

Luspatercepta koncentrācijai serumā bija tendence samazināties anti-luspatercepta antivielu klātbūtnē. Nav ziņots par smagām sistēmiskām paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem ar antiluspatercepta antivielām. Nebija saistības starp paaugstinātas jutības tipa reakcijām vai reakcijām injekcijas vietā un antiluspatercepta antivielu klātbūtni. Pacienti ar ārstēšanas izraisītām anti-luspatercepta antivielām biežāk ziņoja par nopietniem ārstēšanas izraisītiem nevēlamiem notikumiem (69,4 % [25/36] anti-luspatercepta antivielu pozitīvi pacienti, salīdzinot ar 45,7 % [164/359] anti-luspatercepta antivielu negatīvi pacienti) vai 3. vai 4. pakāpes ārstēšanas izraisītiem nevēlamiem notikumiem (77,8 % [28/36] anti-luspatercepta antivielu pozitīvi pacienti, salīdzinot ar 56,8 % [204/359] anti-luspatercepta antivielu negatīvi pacienti), salīdzinot ar pacientiem bez anti-luspatercepta antivielām TD MDS apvienotajā grupā.

Citas īpašas pacientu grupas

MDS pacienti bez gredzenveida sideroblastiem (ring sideroblast, RS-)

RS- pacientiem, salīdzinot ar pacientiem ar gredzenveida sideroblastiem (RS+), ir lielāka iespēja rasties nopietniem nevēlamiem notikumiem, 5. pakāpes ārstēšanas izraisītiem nevēlamiem notikumiem un nevēlamiem notikumiem, kuru rezultātā jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāsamazina deva. Pētījumā ACE-536-MDS-002 abās ārstēšanas grupās pacientiem ar RS-dažas nevēlamās blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar pacientiem RS+. Salīdzinot RS apakšgrupas luspatercepta grupā, RS- apakšgrupā biežāk novēroja astēniju, sliktu dūšu, vemšanu, aizdusu, klepu, trombemboliskus notikumus, paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartātaminotransferāzes līmeni un trombocitopēniju.

MDS pacienti ar mutācijas statusu “bez SF3B1 mutācijām”

Pacientiem ar mutācijas statusu “bez SF3B1 mutācijām” ir lielāka iespēja rasties 3. vai 4. pakāpes ārstēšanas izraisītiem nevēlamiem notikumiem, nopietniem nevēlamiem notikumiem, 5. pakāpes ārstēšanas izraisītiem nevēlamiem notikumiem un nevēlamiem notikumiem, kuru rezultātā jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāsamazina vai jāatliek deva, salīdzinot ar pacientiem ar mutācijas statusu “ar SF3B1 mutācijām”. Zināmās luspatercepta nevēlamās

blakusparādības, kuru biežums bija $\geq 3\%$ lielāks luspatercepta grupas “bez SF3B1 mutācijām” apakšgrupā, bija vemšana, aizdusa un hipertensija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Luspatercepta pārdozēšana var izraisīt Hb vērtību paaugstināšanos virs vēlamā līmeņa. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ar luspaterceptu jāatliek, līdz Hb ir ≤ 11 g/dl.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmiski līdzekļi, citi antianēmiski līdzekļi, ATĶ kods: B03XA06.

Darbības mehānisms

Luspatercepts, eritroīdu nobriešanas līdzeklis, ir rekombinants saplūšanas proteīns, kas saista izvēlētos transformējošā augšanas faktora β (TGF β) supersaimes ligandus. Saistoties ar specifiskiem endogēniem ligandiem (piem., GDF-11, aktivīnu B), luspatercepts ierobežo Smad2/3 signālus, kā rezultātā eritroīds nobriest, kaulu smadzenēs izplatot un diferencējot vēlīnās stadijas eritroīdu prekursorus (normoblastus), tādējādi atjaunojot efektīvu eritropoēzi. Smad2/3 signāli ir ārkārtīgi augsti slimību modeļos, kam raksturīga neefektīva eritropoēze, t.i., MDS un β -talasēmija, un MDS pacientu kaulu smadzenēs.

Somatiskās mutācijas MDS pacientiem

Luspatercepts uzrādīja klīnisku ieguvumu un labvēlīgāku ietekmi salīdzinājumā ar alfa epoetīnu uz vairākām genoma mutācijām, kuras bieži novēro zemāka riska MDS gadījumā, izņemot CBL gēnu mutācijām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

- *Mielodisplastiskie sindromi*

Luspatercepta efektivitāte un drošums tika vērtēti 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, atklātā, aktīvi kontrolētā pētījumā COMMANDS (ACE-536-MDS-002), kurā salīdzināja luspaterceptu ar alfa epoetīnu pacientiem ar anēmiju, kuriem nepieciešama sarkano asins šūnu pārliešana atjaunotās starptautiskās prognostiskās skalas sistēmas (*International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R) ļoti zema, zema vai vidēja riska MDS dēļ vai pacientiem ar mielodisplastisku/mieloproliferatīvu audzēju ar gredzenveida sideroblastiem un trombocitozi (MDS/MPN RS-T), kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar ESA (ar endogēno sEPO līmeni < 500 V/l). Lai nodrošinātu piemērotību, pacientiem bija jābūt apstiprinātām 2 līdz 6 RBC vienībām/8 nedēļās vismaz 8 nedēļas tieši pirms randomizācijas. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar 5q (del5q) delēcijas MDS.

Pacienti tika ārstēti vismaz 24 nedēļas, ja vien tiem neradās nepieņemamas toksicitātes, tie neatsauca piekrišanu vai neatbilda citiem ārstēšanas pārtraukšanas kritērijiem. Ārstēšana turpinājās pēc 24. nedēļas, ja tika konstatēts klīniskais ieguvums (definēts kā pārliešanas samazinājums par ≥ 2 pRBC vienībām/8 nedēļās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) un netika novērota slimības progresēšana. Pamatojoties uz šo novērtējumu rezultātiem, pacientu ārstēšana tika pārtraukta un tika uzsākts pēcterapijas novērošanas periods, vai arī ārstēšana tika turpināta atklātā pētījumā (ar luspaterceptu vai alfa epoetīnu), līdz tika izpildīti iepriekš minētie kritēriji

vai līdz pacientiem radās nepieņemamas toksicitātes, tie atsauc piekrišanu vai atbilda citiem pārtraukšanas kritērijiem.

Kopumā 363 pacienti tika randomizēti, lai subkutāni saņemtu luspaterceptu (N = 182) vai alfa epoetīnu (N = 181) attiecīgi 1 mg/kg reizi 3 nedēļās vai 450 V/kg katru nedēļu. Randomizācija tika stratificēta pēc RBC pārliešanas slodzes, RS statusa un endogēnā seruma eritropoetīna (sEPO) līmeņa sākotnējā stāvoklī. Luspaterceptam tika atļauti divi devu līmeņu palielinājumi (līdz 1,33 mg/kg un līdz 1,75 mg/kg). Devas tika aizturētas un pēc tam samazinātas nevēlamo blakusparādību dēļ; samazinātas, ja hemoglobīna līmenis palielinājās par ≥ 2 g/dl salīdzinājumā ar iepriekšējo ciklu, un aizturētas, ja hemoglobīna līmenis pirms devas lietošanas bija ≥ 12 g/dl. Visi pacienti saņēma labāko atbalstošo aprūpi (LAA), kas pēc nepieciešamības ietvēra RBC pārliešanu, antibiotiku lietošanu, pretvīrusu un pretvēža terapiju un uztura atbalstu. Šī pētījuma LAA izslēdza ESA lietošanu, kas nenotika pētījuma terapijas ietvaros. Galvenie sākotnējie slimības raksturlielumi pacientiem ar MDS pētījumā ACE-536-MDS-002 ir parādīti 8. tabulā.

8. tabula: Sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi MDS pacientiem pētījumā ACE-536-MDS-002

	Luspatercept s (N = 182)	Alfa epoetīns (N = 181)
Demogrāfiskie dati		
Vecums^a (gadi)		
Mediāna (min., maks.)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Vecuma kategorijas, n (%)		
≤ 64 gadi	27 (14,8)	25 (13,8)
65–74 gadi	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Dzimums, n (%)		
Vīrietis	109 (59,9)	92 (50,8)
Sieviete	73 (40,1)	89 (49,2)
Rase, n (%)		
Aziātu	19 (10,4)	25 (13,8)
Melnā	2 (1,1)	0
Baltā	146 (80,2)	143 (79)
Nav apkopota vai ziņota	15 (8,2)	13 (7,2)
Slimības raksturlielumi		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Mediāna (min., maks.)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Laiks kopš sākotnējās MDS diagnozes (mēneši)^c		
Mediāna	7,97	5,13
EPO seruma (V/l) kategorijas, n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Seruma EPO mediāna	77,245	85,370
Seruma feritīns (μg/l)		
Mediāna (min., maks.)	623,00 (12,4, 3170,0)	650,00 (39,4, 6960,5)
Pārliešanas slodze sākumstāvoklī / 8 nedēļās^e (pRBC vienībām), n (%)		
< 4 vienības	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 vienības	64 (35,2)	70 (38,7)

	Luspatercept s (N = 182)	Alfa epoetīns (N = 181)
MDS klasifikācija PVO 2016 sākumstāvoklī, 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)
Trūkst	0	1 (0,6)
IPSS-R klasifikācijas riska kategorija, n (%)		
Ļoti zems	16 (8,8)	17 (9,4)
Zems	130 (71,4)	133 (73,5)
Vidējs	34 (18,7)	29 (16,0)
Cits/trūkst	2 (1,1)	2 (1,1)
Gredzenveida sideroblastu statuss (pēc PVO kritērijiem), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Trūkst	0	1 (0,6)
<i>SF3B1</i> mutāciju statuss, n (%)		
Ar mutācijām	114 (62,6)	101 (55,8)
Bez mutācijām	65 (35,7)	72 (39,8)
Trūkst	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobīns; IPSSR = atjaunotā starptautiskā prognostiskās skalas sistēma; MDS-SLD = MDS ar vienas rindas displāziju; MDS-MLD = MDS ar daudzrindu displāziju; MDS-RS-SLD = MDS ar gredzenveida sideroblastiem ar vienas rindas displāziju; MDS-RS-MLD = MDS ar gredzenveida sideroblastiem ar daudzrindu displāziju; MDS/MPN-RS-T = mielodisplastiski/mieloproliferatīvi audzēji ar gredzenveida sideroblastiem un trombocitozi; RS+ = ar gredzenveida sideroblastiem; RS- = bez gredzenveida sideroblastiem; *SF3B1* = savienojuma faktora 3B apakšvienības 1A MDS mutācija

^a Vecums aprēķināts pēc datuma, kad tika parakstīta informētā piekrišana.

^b Pēc 14/3 dienu noteikuma piemērošanas (var izmantot tikai Hb vērtības, kas noteiktas vismaz 14 dienas pēc asins pārlišanas, ja vien 3 dienu laikā pēc Hb noteikšanas nav veikta cita pārlišana. Ja pārlišana notiek 3 dienu laikā pēc Hb noteikšanas, tiks izmantota šī Hb vērtība, neskatoties uz to, ka tā noteikta < 14 dienas pēc iepriekšējās pārlišanas), sākotnējā Hb vērtība (efektivitāte) tika definēta kā mazākā centrālās vai vietējās laboratorijas Hb vērtība vai Hb vērtība, kas iegūta pirms pārlišanas no pārlišanas ierakstiem 35 dienu laikā pirms pirmās pētāmo zāļu devas lietošanas, ja šī vērtība bija pieejama.

^c Mēnešu skaits no sākotnējās diagnozes datuma līdz informētās piekrišanas datumam.

^d Sākotnējais EPO tika definēts kā augstākā EPO vērtība 35 dienu laikā pēc pirmās pētāmo zāļu devas lietošanas.

^e Apkopots 8 nedēļu laikā pirms randomizācijas.

Efektivitātes rezultāti apkopoti zemāk.

9. tabula: Efektivitātes rezultāti pacientiem ar MDS pētījumā ACE-536-MDS-002

Mērķa kritērijs	Luspatercepts (N = 182)	Alfa epoetīns (N = 181)
Primārais mērķa kritērijs		
• RBC-TI 12 nedēļas ar saistītu vienlaicīgu vidējo Hb paaugstināšanos par ≥ 1,5 g/dl (1.–24. nedēļa)		
Respondentu skaits (atbildes reakcijas līmenis, %) (95 % TI)	110 (60,4) (52,9, 67,6)	63 (34,8) (27,9, 42,2)
Bieži sastopamo risku atšķirība (95 % TI)	25,4 (15,8; 35,0)	
p vērtība	< 0,0001	
Izredžu attiecība (95 % TI) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Sekundārie mērķa kritēriji		
• HI-E saskaņā ar IWG kritērijiem ≥ 8 nedēļas (1.–24. nedēļa)^b		
Respondentu skaits (atbildes reakcijas rādītājs, %) (95 % TI)	135 (74,2) (67,2, 80,4)	96 (53,0) (45,5, 60,5)
Bieži sastopamo risku atšķirība (95 % TI)	21,5 (12,2; 30,7)	
p vērtība	< 0,0001	
Izredžu attiecība (95 % TI) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI 24 nedēļas (1.–24. nedēļa)		
Respondentu skaits (atbildes reakcijas rādītājs, %) (95 % TI)	87 (47,8) (40,4, 55,3)	56 (30,9) (24,3, 38,2)
Bieži sastopamo risku atšķirība (95 % TI)	16,3 (7,1; 25,4)	
p vērtība	0,0003	
Izredžu attiecība (95 % TI) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
• RBC-TI ≥ 24 nedēļas (1.–48. nedēļa)		
Respondentu skaits (atbildes reakcijas rādītājs, %) (95 % TI)	163 (52,8, 68,3)	167 (32,1, 47,4)
Bieži sastopamo risku atšķirība (95 % TI)	20,7 (10,8; 30,6)	
p vērtība	p < 0,0001 ^c	
Izredžu attiecība (95 % TI) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = hemoglobīns; RBC = sarkano asins šūnu pārliešana.

^a Pamatojoties uz CMH testu, kas stratificēts pēc sākotnējās RBC pārliešanas slodzes (< 4 ; ≥ 4 pRBC vienības), RS statusa (RS+, RS-) un sEPO līmeņa (≤ 200 ; > 200 V/l). Tiek parādīta vienas pusē p vērtība.

^b HI-E = hematoloģiskais uzlabojums — eritroīds. Pacientu īpatsvars, kas saskaņā ar Starptautiskās darba grupas (*International Working Group*, IWG) 2006. gada kritērijiem atbilst HI-E kritērijiem, noteiktajā ārstēšanas periodā saglabājās 56 dienas pēc kārtas. Pacientiem ar sākotnējo RBC pārliešanas slodzi ≥ 4 vienībām/8 nedēļās HI-E tika definēts kā RBC pārliešanas samazinājums vismaz par 4 vienībām/8 nedēļās. Pacientiem ar sākotnējo RBC pārliešanas slodzi < 4 vienībām/8 nedēļās HI-E tika definēts kā vidējais Hb pieaugums par $\geq 1,5$ g/dl 8 nedēļās, neveicot RBC pārliešanu.

^c Nominālā p vērtība.

Luspatercepta ārstēšanas ietekme uz RBC-TI ≥ 12 nedēļās un Hb pieaugums par $\geq 1,5$ g/dl bija lielāks nekā alfa epoetīnam visās klīniski nozīmīgajās sākotnējo demogrāfisko un lielākajā daļā slimības raksturlielumu apakšgrupās, izņemot pacientiem bez gredzenveida sideroblastiem, kuriem ārstēšanas efektivitāte luspaterceptam bija salīdzināma ar alfa epoetīnu.

- *Mielodisplastiskie sindromi ESA rezistentiem vai nepanesošiem pacientiem*
Luspatercepta efektivitāte un drošums tika vērtēti 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā MEDALIST (ACE-536-MDS-001) pieaugušiem pacientiem ar anēmiju, kam nepieciešama RBC pārliešana (≥ 2 vienības/8 nedēļās) IPSS-R dēļ ļoti zema, zema vai vidēja riska MDS, kam ir gredzenveida sideroblasti (≥ 15 %). Pētījumā netika iekļauti pacienti ar 5q (del5q) delēcijas MDS vai bez gredzenveida sideroblastiem (RS-). Pacientiem bija vai nu jāsaņem iepriekšēja ārstēšana ar ESA, uzrādot nepietiekamu atbildes reakciju, tādējādi neesot piemērotiem ārstēšanai ar ESA (noteikts, ka maz ticama atbildes reakcija uz ESA ārstēšanu ar eritropoetīna (EPO) serumu > 200 V/l), vai jāuzrāda nepanesamība pret ārstēšanu ar ESA.

Pacienti abās grupās tika ārstēti 24 nedēļas. Pēc tam ārstēšana turpinājās, ja tika konstatēts klīniskais ieguvums un netika novērota slimības progresēšana. Kad visi pacienti bija saņēmuši vismaz 48 nedēļu ilgu ārstēšanu vai pārtraukuši ārstēšanu, pētījuma analīžu rezultāti tika atklāti.

Kopumā 229 pacienti tika randomizēti, lai subkutāni ik pēc 3 nedēļām saņemtu luspaterceptu 1 mg/kg (N = 153) vai placebo (N = 76). Kopumā 128 (83,7 %) un 68 (89,5 %) pacientu, kuri attiecīgi saņēma luspaterceptu un placebo, pabeidza 24 ārstēšanas nedēļas. Kopumā 78 (51 %) un 12 (15,8 %) pacientu, kuri attiecīgi saņēma luspaterceptu un placebo, pabeidza 48 ārstēšanas nedēļas. Tika atļauta devas titrēšana līdz 1,75 mg/kg. Deva var tikt atlikta vai samazināta atkarībā no Hb līmeņa. Visi pacienti bija tiesīgi saņemt labāko atbalstošo aprūpi (LAA), kas pēc nepieciešamības ietvēra RBC pārliešanu, dzelzs helātu veidošanās līdzekļus, antibiotiku lietošanu, pretvīrusu un pretsēnīšu terapiju un uztura atbalstu. Galvenie sākotnējie slimības raksturlielumi pacientiem ar MDS pētījumā ACE-536-MDS-001 ir parādīti 10. tabulā.

10. tabula: Sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi MDS pacientiem ar < 5 % blastu šūnām kaulu smadzenēs pētījumā ACE-536-MDS-001

	Luspatercept s (N = 153)	Placebo (N = 76)
Demogrāfiskie dati		
Vecums^a (gadi) Mediāna (min.; maks.)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
Vecuma kategorijas, n (%)		
≤ 64 gadi	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 gadi	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Dzimums, n (%)		
Vīrietis	94 (61,4)	50 (65,8)
Sieviete	59 (38,6)	26 (34,2)
Rase, n (%)		
Melnā	1 (0,7)	0 (0,0)
Baltā	107 (69,9)	51 (67,1)
Nav apkopota vai ziņota	44 (28,8)	24 (31,6)
Cita	1 (0,7)	1 (1,3)

	Luspatercept s (N = 153)	Placebo (N = 76)
Slimības raksturlielumi		
EPO seruma (V/L) kategorijas^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 līdz 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Trūkst	1 (0,7)	0
Seruma feritīns (µg/l) Mediāna (min., maks.)	1089,2 (64 5968)	1122,1 (165 5849)
IPSS-R klasifikācijas riska kategorija, n (%)		
Ļoti zems	18 (11,8)	6 (7,9)
Zems	109 (71,2)	57 (75,0)
Vidējs	25 (16,3)	13 (17,1)
Cits	1 (0,7)	0
Sākotnējās RBC pārliešanas slodze/8 nedēļās^c, n (%)		
≥ 6 vienības	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 un < 8 vienības	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 un < 12 vienības	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 vienības	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 vienības	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 un < 6 vienības	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 vienības	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dl) Mediāna (minimālā, maksimālā)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Ar mutācijām	149 (92,2)	65 (85,5)
Bez mutācijām	12 (7,8)	10 (13,2)
Trūkst	0	1 (1,3)

EPO = eritropoetīns; Hb = hemoglobīns; IPSS-R = atjaunotā starptautiskās prognostiskās skalas sistēma

(*International Prognostic Scoring System-Revised*)

^a Vecums tika aprēķināts pēc datuma, kad parakstīta informētā piekrišana.

^b Sākotnējais EPO tika definēts kā augstākā EPO vērtība 35 dienu laikā pēc pirmās pētāmo zāļu devas.

^c Savākts 16 nedēļu laikā pirms randomizācijas.

^d Sākotnējais Hb līmenis tika definēts kā pēdējā vērtība, kas mērīta pētāmo zāļu (PZ) pirmās devas dienā vai pirms tās. Pēc 14/3 dienu noteikuma piemērošanas sākotnējā Hb vērtība tika definēta kā mazākā Hb vērtība 35 dienu laikā vai pirms pirmās PZ devas.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti zemāk.

11. tabula: Efektivitātes rezultāti pacientiem ar MDS pētījumā ACE-536-MDS-001

Mērķa kritērijs	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Galvenais mērķa kritērijs		
• RBC-TI ≥ 8 nedēļas (1.-24. nedēļa) Respondentu skaits (atbildes reakcijas līmenis, %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Bieži sastopamo risku atšķirība pēc atbildes reakcijas līmeņa (95 % TI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Izredžu attiecība (95 % TI) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p vērtība ^a	< 0,0001	

Mērķa kritērijs	Luspatercepts (N = 153)	Placebo (N = 76)
Sekundārais mērķa kritērijs		
• RBC-TI ≥ 12 nedēļas (1.-24. nedēļa) Respondentu skaits (atbildes reakcijas līmenis, %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Bieži sastopamo risku atšķirība pēc atbildes reakcijas līmeņa (95 % TI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Izredžu attiecība (95 % TI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p vērtība ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 nedēļas (1.-48. nedēļa) Respondentu skaits (atbildes reakcijas līmenis, %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Bieži sastopamo risku atšķirība pēc atbildes reakcijas līmeņa (95 % TI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Izredžu attiecība (95 % TI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p vērtība ^a	0,0003	
Pārliešanas biežums^c		
• 1.-24. nedēļa Pārliešanu vidējais skaits (95 % TI)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Relatīvais risks salīdzinājumā ar placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• 25.-48. nedēļa Pārliešanu vidējais skaits (95 % TI)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Relatīvais risks salīdzinājumā ar placebo	0,72 (0,60, 0,86)	
RBC Pārliešanas vienības^c		
• (1.-24. nedēļa) Pārliešanas slodze sākumstāvoklī < 6 vienībām/8 nedēļās MK vidējais (SE) 95 % TI vidējam MK	7.2 (0,58) 6,0, 8,3	12 (8) (0,82) 11,1, 14,4
Vidējā MK atšķirība (luspatercepts salīdzinājumā ar placebo)	-5,6 (1,01)	
95 % TI MK vidējai atšķirībai	-7,6, -3,6	
Pārliešanas slodze sākumstāvoklī ≥ 6 vienībām/8 nedēļās MK vidējais (SE) 95 % TI vidējam MK	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
MK vidējā atšķirība (SE) (luspatercepts salīdzinājumā ar placebo)	-4,8 (1,62)	
95 % TI MK vidējai atšķirībai	-8,0, -1,6	

Mērķa kritērijs	Luspatercepts (N = 153)	Placebo (N = 76)
• 25.-48. nedēļa Pārliešanas slodze sākumstāvoklī < 6 vienībām/8 nedēļās MK vidējais (SE) 95 % TI vidējam MK	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
MK vidējā atšķirība (SE) (luspatercepts salīdzinājumā ar placebo) 95 % TI MK vidējai atšķirībai	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Pārliešanas slodze sākumstāvoklī ≥ 6 vienībām/8 nedēļās MK vidējais (SE) 95 % TI vidējam MK	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
MK vidējā atšķirība (SE) (luspatercepts salīdzinājumā ar placebo) 95 % TI MK vidējai atšķirībai	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: no RBC pārliešanas neatkarīgs; TI: ticamības intervāls; CMH = *Cochran-Mantel-Haenszel*.

^a CMH tests, stratificēts pēc vidējās pārliešanas slodzes sākumstāvoklī (≥ 6 vienības salīdzinājumā ar < 6 vienībām 8 nedēļās), un sākumstāvokļa IPSS-R rādītājs (ļoti zems vai zems pret vidēju).

^b Pēc slimības novērtējuma vizītes 25. nedēļā pacienti, kuriem vairs nebija ieguvumu, pārtrauca terapiju; nedaudz placebo pacientu nodrošināja datus novērtēšanai vēlākā laikā, salīdzinot ar luspatercepta grupu (attiecīgi N = 12 salīdzinājumā ar N = 78).

^c *Post-hoc* analīze, izmantojot sākumstāvokļa attiecināšanu.

Vairumā apakšgrupu, kas tika analizētas, izmantojot neatkarību no pārliešanas ≥ 12 nedēļu garumā, novēroja ārstēšanas efektu par labu luspaterceptam pret placebo (no 1. līdz 24. nedēļai), ieskaitot pacientus ar augstu sākumstāvokļa endogēnā EPO līmeni (200-500 V/L) (23,3 % salīdzinājumā ar 0 %, pētnieciska analīze).

Grupai ar pārliešanas slodzi ≥ 8 vienībām/8 nedēļās pieejami tikai ierobežoti dati. Pacientiem ar pārliešanas slodzi > 12 vienībām/8 nedēļās nav noteikts drošums un efektivitāte.

Pētnieciskās atrades

12. tabula: Pētnieciskie efektivitātes rezultāti pacientiem ar MDS pētījumā ACE-536-MDS-001

Mērķa kritērijs	Luspatercepts (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
• 1.-24. nedēļa Respondentu skaits (atbildes reakcijas līmenis, %) (95 % TI)	81 (52,9) (44,72; 61,05)	9 (11,8) (5,56; 21,29)
RBC pārliešanas samazinājums par 4 vienībām/8 nedēļās, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Vidējais Hb pieaugums ≥ 1,5 g/dl 8 nedēļās, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• 1.-48. nedēļa Respondentu skaits (atbildes reakcijas līmenis, %) (95 % TI)	90 (58,8) (50,59; 66,71)	13 (17,1) (9,43; 27,47)
RBC pārliešanas samazinājums par 4 vienībām/8 nedēļās, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Vidējais Hb pieaugums ≥ 1,5 g/dl 8 nedēļās, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)

Mērķa kritērijs	Luspatercepts (N = 153)	Placebo (N = 76)
Vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa seruma feritīna vidējā līmenī ar attiecinājumu no sākumstāvokļa (ārstēšanai paredzētā grupa)		
Vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa seruma feritīna vidējā līmenī caurmērā no 9. līdz 24. nedēļai ($\mu\text{g/L}$) ^b MK vidējais (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95 % TI vidējam MK	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Ārstēšanas salīdzinājums (luspatercepts salīdzinājumā ar placebo)^c		
MK vidējā atšķirība (SE)	-180,1 (65,81)	
95 % TI MK vidējai atšķirībai	-309,8, -50,4	

Hb = hemoglobīns

^a mHI-E = modificēts hematoloģiskais uzlabojums - eritroīds. Pacientu īpatsvars, kas saskaņā ar Starptautiskās darba grupas (IWG) 2006. gada kritērijiem atbilst HI-E kritērijiem, noteiktajā ārstēšanas periodā saglabājās 56 dienas pēc kārtas. Pacientiem ar sākotnējo RBC pārliešanas slodzi ≥ 4 vienībām/8 nedēļās mHI-E tika definēts kā RBC pārliešanas samazinājums vismaz par 4 vienībām/8 nedēļās. Pacientiem ar sākotnējo RBC pārliešanas slodzi < 4 vienībām/8 nedēļās mHI-E tika definēts kā vidējais Hb pieaugums par $\geq 1,5$ g/dl 8 nedēļās, neveicot RBC pārliešanu.

^b Ja pacientam seruma feritīna vērtība pēc sākumstāvokļa nebija noteiktajā intervālā, seruma feritīna līmenis tika attiecināts no sākumstāvokļa vērtības.

^c Lai salīdzinātu ārstēšanas atšķirību starp grupām, tika izmantota kovariantu analīze (ieskaitot nominālo p vērtību), ar izmaiņu seruma feritīna līmenī kā atkarīgo mainīgo, ārstēšanas grupas (2 līmeņu) kā faktoru un sākumstāvokļa seruma feritīna vērtību kā kovariantus, stratificētus pēc vidējās sākumstāvokļa RBC pārliešanas vajadzības (≥ 6 RBC vienībām pret < 6 vienībām 8 nedēļās), un sākumstāvokļa IPSS-R (ļoti zems vai zems salīdzinājumā ar vidēju).

Ārstēšanas ar luspaterceptu grupā garākā no RBC pārliešanas neatkarīgā (RBC-TI) perioda mediānas ilgums bija 30,6 nedēļas.

Kopumā 62,1 % (36/58) luspatercepta respondentu, kuri sasniedza RBC-TI ≥ 8 nedēļas no 1. līdz 24. nedēļai, analīžu laikā bija 2 vai vairāk RBC-TI epizodes.

- No asins pārliešanas atkarīga β -talasēmija**

Luspatercepta efektivitāte un drošums tika vērtēti 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) pieaugušiem pacientiem, kuriem ir no asins pārliešanas atkarīga β -talasēmijas izraisīta anēmija un kuriem nepieciešama RBC pārliešana (6-20 RBC vienības/24 nedēļas) bez no pārliešanas brīva perioda, kas ir >35 dienām šajā periodā.

Pacienti gan luspatercepta, gan placebo grupā tika ārstēti vismaz 48 nedēļas un līdz 96 nedēļām. Pēc atmaskošanas placebo pacienti varēja pāriet uz luspatercepta lietošanu.

Kopumā 336 pieaugušie pacienti tika randomizēti, lai subkutāni ik pēc 3 nedēļām saņemtu luspaterceptu 1 mg/kg (N = 224) vai placebo (N = 112). Tika atļauta devas titrēšana līdz 1,25 mg/kg. Deva var tikt atlikta vai samazināta atkarībā no Hb līmeņa. Visi pacienti bija tiesīgi saņemt LAA, kas pēc nepieciešamības ietvēra RBC pārliešanu, dzelzs helātu veidošanās līdzekļus, antibiotiku lietošanu, pretvīrusu un pretsēnīšu terapiju un uztura atbalstu. No pētījumā tika izslēgti pacienti ar Hb S/ β -talasēmiju vai alfa (α)-talasēmiju, vai kuriem bija nopietni orgānu bojājumi (aknu slimības, sirds slimības, plaušu slimības, nieru mazspēja). Tika izslēgti arī pacienti ar nesenu DVT vai insultu, kā arī tie, kas nesen lietojuši ESA, imūnsupresantu vai hidroksiurīnvielu terapiju. Galvenie sākotnējie slimības raksturlielumi pacientiem ar β -talasēmiju pētījumā ACE-536-B-THAL-001 ir parādīti 13. tabulā.

13. tabula: Pētījuma ACE-536-B-THAL-001 sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi no asins pārliešanas atkarīgas β-talasēmijas pacientiem

	Luspatercepts (N = 224)	Placebo (N = 112)
Demogrāfiskie dati		
Vecums (gadi) Mediāna (min.; maks.)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Vecuma kategorijas, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 līdz ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Dzimums, n (%)		
Vīrietis	92 (41,1)	49 (43,8)
Sieviete	132 (58,9)	63 (56,3)
Rase, n (%)		
Aziātu	81 (36,2)	36 (32,1)
Melnā	1 (0,4)	0
Baltā	122 (54,5)	60 (53,6)
Nav apkopota vai ziņota	5 (2,2)	5 (4,5)
Cita	15 (6,7)	11 (9,8)
Slimības raksturlielumi		
Hb robežvērtība pirms pārliešanas^a, 12 nedēļu sākumā (g/dl) Mediāna (minimālā, maksimālā)	9,30 (4,6, 11,4)	9,14 (6,2, 11,5)
Sākotnējā pārliešanas slodze 12 nedēļas Mediāna (min.; maks.) (vienības/12 nedēļas) (-12. nedēļa līdz 1. dienai)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
β-talasēmijas gēnu mutāciju grupēšana, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Ne-β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Trūkst ^b	1 (0,4)	0

^a 12 nedēļu robežvērtība pirms pārliešanas tika definēta kā visu dokumentēto Hb pirms pārliešanas vērtību vidējais rādītājs pacientam 12 nedēļu laikā pirms 1. cikla 1. dienas.

^b Kategorijā "trūkst" ietilpst populācijas pacienti, kuriem nebija rezultātu uzskaitītajam parametram.

Pētījuma analīžu rezultāti tika atklāti, kad visi pacienti bija saņēmuši ārstēšanu vismaz 48 nedēļas vai pārtraukuši ārstēšanu.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti zemāk.

14. tabula: Pētījuma ACE-536-B-THAL-001 efektivitātes rezultāti no asins pārliešanas atkarīgas β-talasēmijas pacientiem

Mērķa kritērijs	Luspatercepts (N = 224)	Placebo (N = 112)
Primārais mērķa kritērijs		
RBC pārliešanas slodzes samazinājums par ≥ 33 % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, samazinoties vismaz par 2 vienībām 12 secīgas nedēļas, salīdzinot ar 12 nedēļu intervālu pirms ārstēšanas.		
13.-24. nedēļa	47 (21,0)	5 (4,5)
Īpatsvaru atšķirība (95 % TI) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p vērtība ^b	< 0,0001	

Mērķa kritērijs	Luspatercepts (N = 224)	Placebo (N = 112)
Sekundārie mērķa kritēriji		
37.-48. nedēļa	44 (19,6)	4 (3,6)
Īpatsvaru atšķirība (95 % TI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p vērtība ^b	< 0,0001	
RBC pārliešanas slodzes samazinājums par ≥ 50 % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, samazinoties vismaz par 2 vienībām 12 secīgas nedēļas, salīdzinot ar 12 nedēļu intervālu pirms ārstēšanas.		
13.-24. nedēļa	16 (7,1)	2 (1,8)
Īpatsvaru atšķirība (95 % TI) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p vērtība ^b	0,0402	
37.-48. nedēļa	23 (10,3)	1 (0,9)
Īpatsvaru atšķirība (95 % TI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p vērtība ^b	0,0017	

TI: ticamības intervāls.

^a Īpatsvaru atšķirība (luspatercepts + LAA – placebo + LAA) un 95 % TI, kas aprēķināti beznosacījumu precīzā testā.

^b P vērtība Cochran-Mantel-Haenszel testā, stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona.

Pētnieciskās atrades

15. tabula: Pētījuma ACE-536-B-THAL-001 pētnieciskie efektivitātes rezultāti no asins pārliešanas atkarīgas β-talasēmijas pacientiem

Mērķa kritērijs	Luspatercepts (N = 224)	Placebo (N = 112)
≥ 33 % samazinājums no sākumstāvokļa RBC pārliešanas slodzē ar vismaz 2 vienību samazinājumu 12 nedēļas pēc kārtas, salīdzinot ar 12 nedēļu intervālu pirms ārstēšanas		
Jebkuras 12 nedēļas pēc kārtas*	173 (77,2)	39 (34,8)
Īpatsvaru atšķirības (95 % TI) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Jebkuras 24 nedēļas pēc kārtas*	116 (51,8)	3 (2,7)
Īpatsvaru atšķirības (95 % TI) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50 % samazinājums no sākumstāvokļa RBC pārliešanas slodzē ar vismaz 2 vienību samazinājumu 12 nedēļas pēc kārtas, salīdzinot ar 12 nedēļu intervālu pirms ārstēšanas		
Jebkuras 12 nedēļas pēc kārtas*	112 (50,0)	9 (8,0)
Īpatsvaru atšķirība (95 % TI) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Jebkuras 24 nedēļas pēc kārtas*	53 (23,7)	1 (0,9)
Īpatsvaru atšķirība (95 % TI) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Mazāko kvadrātu (MK) vidējās pārliešanas slodzes izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (RBC vienības/48 nedēļas)		
1.-48. nedēļa MK vidējais	-4,69	+1,17
starpību MK vidējais (luspatercepts-placebo) (95 % TI) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
49.-96. nedēļa MK vidējais	-5,43	+1,80
starpību MK vidējais (luspatercepts-placebo) (95 % TI) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = kovariātu analīze; TI: ticamības intervāls.

^a Īpatsvaru atšķirība (luspatercepts + LAA – placebo + LAA) un 95 % TI, kas aprēķināti beznosacījumu precīzā testā.

^b Aprēķini balstās uz ANCOVA modeli ar ģeogrāfiskajiem reģioniem un sākotnējo pārliešanas slodzi kā kovariātiem.
* Placebo saņēmušie pacienti tiek vērtēti pirms pārliešanas uz luspatercepta lietošanu. Slīdošā analizē par jebkuru 12/24 nedēļu posmu pēc kārtas luspatercepta lietotāju grupā neiekļauj pacientus, kas saņēmuši placebo un pārgājuši uz luspatercepta lietošanu.

Luspatercepta grupā tika novērota vidējā seruma feritīna līmeņa pazemināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un ar palielināšanos placebo grupā 48. nedēļā -235,56 µg/l salīdzinājumā ar +107,03 µg/l), kā rezultātā mazāko kvadrātu vidējā ārstēšanas atšķirība bija -342,59 µg/l (95 % TI: -498,30, -186,87).

Kopumā 85 % (147/173) respondentu, kuri tika ārstēti ar luspaterceptu un kuriem vismaz par 33 % samazinājās pārliešanas slodze jebkurā secīgā 12 nedēļu intervālā, analīžu laikā sasniedza 2 vai vairāk atbildes reakcijas epizodes.

No asins pārliešanas neatkarīga β-talasēmija

Luspatercepta efektivitāte un drošums tika vērtēti daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 2. fāzes pētījumā BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) pieaugušiem pacientiem, kuriem bija no asins pārliešanas neatkarīgas β-talasēmijas izraisīta anēmija (Hb koncentrācija ≤ 10 g/dl).

Subkutānai luspatercepta (N = 96) vai placebo (N = 49) ievadei ik pēc 3 nedēļām kopumā tika randomizēti 145 pieauguši pacienti, kuriem pārlēja RBC (0–5 RBC vienības 24 nedēļu periodā pirms randomizācijas) un kuriem sākotnējais Hb līmenis bija ≤ 10 g/dl (definēts kā vidējais no vismaz 2 Hb mērījumiem ar ≥ 1 nedēļas intervālu pēdējās 4 nedēļās pirms randomizācijas). Randomizācijas laikā pacienti tika stratificēti, ņemot vērā viņu sākotnējo Hb līmeni un no asins pārliešanas neatkarīgas β-talasēmijas (NTDT) pacienta ziņoto iznākumu (PRO; NTDT-PRO) domēna rādītājā “nogurums/vājums” (N/V) reizi nedēļā. Devas titrēšana tika atļauta līdz 1,25 mg/kg. Devas ievadi varēja atlikt vai samazināt samērīgi Hb līmenim. Ārstēšanas periodā, kas ilga 48 nedēļas, deva līdz 1,25 mg/kg tika palielināta kopumā 53 % pacientu luspatercepta grupā (N = 51) un 92 % pacientu placebo grupā (N = 45). No pacientiem, kuri saņēma luspaterceptu, 96 % zāļu iedarbībai tika pakļauti 6 mēnešus vai ilgāk, bet 86 % – 12 mēnešus vai ilgāk. Kopumā 48 nedēļu ārstēšanas kursu pabeidza 89 pacienti (92,7 %), kuri saņēma luspaterceptu, un 35 pacienti (71,4 %), kuri saņēma placebo.

Visi pacienti bija tiesīgi saņemt LAA, kas ietvēra RBC pārliešanu, dzelzs helātus veidojošos līdzekļus, lietot antibiotikas, pretvīrusus un pretsēnīšu terapijas līdzekļus un saņemt balsta uzturvielas, ja nepieciešams. Vienlaicīga anēmijas ārstēšana ar asins pārliešanu bija atļauta pēc ārsta ieskatiem zema hemoglobīna līmeņa gadījumā, ar anēmiju saistītu simptomu gadījumā (piemēram, hemodinamikas vai plaušu darbības pasliktināšanās gadījumā, kad nepieciešama ārstēšana) vai blakusslimību gadījumā. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar Hb S/β-talasēmiju vai alfa (α)-talasēmiju un tie, kuriem bija nopietni orgānu bojājumi (aknu slimība, sirds slimība, plaušu slimība, nieru mazspēja), aktīvs C vai B hepatīts vai HIV infekcija. Tika izslēgti arī pacienti, kuriem nesen diagnosticēta DzVT vai bijis insults vai kuri nesen lietojuši ESA, imūnsupresantus vai hidroksiurīnvielu, vai kuri pastāvīgi lieto antikoagulantus, vai kuriem ir nekontrolēta hipertensija. Pētījumā tika iekļauts tikai ierobežots skaits pacientu, kuriem jau bija ar anēmiju saistītas blakusslimības, piemēram, pulmonāla hipertensija, aknu un nieru slimība un diabēts.

Galvenie sākotnējie slimības raksturlielumi ārstēt paredzētiem (ITT, *Intention-to-treat*) no asins pārliešanas neatkarīgas β-talasēmijas pacientiem pētījumā ACE-536-B-THAL-002 norādīti 16. tabulā.

16. tabula: Sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi no asins pārliešanas neatkarīgas β-talasēmijas pacientiem pētījumā ACE-536-B-THAL-002

	ITT grupa	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Demogrāfiskie dati		
Vecums (gadi) Mediāna (min., maks.)	39,5 (18, 71)	41 (19, 66)
Dzimums, n (%) Vīrietis Sieviete	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rase, n (%) Aziātu Baltā Cita	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Slimības raksturlielumi		
β-talasēmijas diagnoze, n (%) β-talasēmija HbE/β-talasēmija β-talasēmija kombinācijā ar α-talasēmiju	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Sākmstāvokļa Hb līmenis^a (g/dl) Mediāna (min., maks.)	8,2 (5,3, 10,1)	8,1 (5,7, 10,1)
Pacienti ar vidējo sākmstāvokļa Hb līmeņa^a kategoriju (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Sākmstāvokļa NTDT-PRO NV domēna rādītājs^b, n (%) Mediāna (min., maks.)	4,3 (0, 9,5)	4,1 (0,4, 9,5)
Sākmstāvokļa NTDT-PRO N/V domēna rādītāja^b kategorija, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Sākmstāvokļa pārliešanas slogs (vienības/24 nedēļas) Mediāna (min., maks.)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Splenektomija, n (%) Jā	34 (35,4)	26 (53,1)
MRA LIC (mg/g dw)^c, n Mediāna (min., maks.)	95 3,9 (0,8, 39,9)	47 4,1 (0,7, 28,7)
MRA noteiktais liesas tilpums (cm³), n Mediāna (min., maks.)	60 879,9 (276,1, 2419,0)	22 1077,0 (276,5, 2243,0)
ICT izmantošana sākmstāvoklī, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Feritīna līmenis serumā sākmstāvoklī (μg/l)^d Mediāna (min., maks.)	456,5 (30,0, 3528,0)	360,0 (40,0, 2265,0)

Hb = hemoglobīns; HbE = hemoglobīns E; ICT = terapija ar dzelzi helātu formā; LIC = dzelzs koncentrācija aknās; maks. = maksimums; min. = minimums; MRA = magnētiskās rezonanses attēlveidošana; NTDT-PRO N/V = no asins pārliešanas neatkarīgas β-talasēmijas pacienta ziņotais iznākums domēna rādītājā “nogurums/vājums”;

^a Vismaz 2 centrālajā laboratorijā veiktu Hb mērījumu vidējās vērtības 28 dienu skrīninga periodā.

^b Sākmstāvokļa rādītājs definēts kā netrūkstošs NTDT-PRO N/V domēna vidējais rādītājs pēdējās 7 dienās pirms 1. devas ievadīšanas 1. dienā.

^c LIC vērtība bija vai nu vērtība, kas iegūta no elektroniskās datu reģistrācijas veidlapas (eCRF), vai vērtība, kas iegūta no parametra T2*, R2* vai R2; tas bija atkarīgs no metodes un programmatūras, kāda MRA izmeklējumā tika izmantota LIC iegūšanai.

^d Sāpumstāvokļa vidējo feritīna līmeni serumā aprēķināja par pēdējām 24 nedēļām līdz 1. devas ievadei 1. dienā vai pirms tās. Sāpumstāvokļa ICT aprēķināja par pēdējām 24 nedēļām līdz 1. devas ievadei 1. dienā vai pirms tās.

Efektivitātes rezultāti apkopoti nākamajā tabulā.

17. tabula: Efektivitātes rezultāti no asins pārliešanas neatkarīgas β-talasēmijas pacientiem pētījumā ACE-536-B-THAL-002

Mērķa kritērijs	ITT grupa	
	Luspatercepts (N = 96)	Placebo (N = 49)
Primārais mērķa kritērijs Vidējā Hb līmeņa pieaugums par ≥ 1 g/dl no sāpumstāvokļa 12 secīgu nedēļu intervālā (bez asins pārliešanas)		
• 13.-24. nedēļa Atbildes reakcijas koeficients ^a , n [(%) (95 % TI)] ^b	74 [(77,1) (67,4, 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0, 7,3)]
p vērtība ^c	< 0,0001	

TI = ticamības intervāls; Hb = hemoglobīns

^a Definēts kā pacientu skaits ar Hb pieaugumu par ≥ 1 g/dl, neveicot RBC pārliešanu, salīdzinājumā ar sāpumstāvokli (t. i., ≥ 2 Hb mērījumu vidējais rādītājs ar ≥ 1 nedēļas intervālu pēdējās 4 nedēļās pirms 1. devas ievadīšanas 1. dienā).

^b 95 % TI atbildes reakcijas koeficientam (%) tika aprēķināts pēc *Clopper-Pearson* precīzā testa.

^c Izredžu attiecība (luspatercepts salīdzinājumā ar placebo) ar 95 % TI un p vērtību tika aprēķināta no CMH testa, kas stratificēts pēc sākotnējās Hb kategorijas ($< 8,5$ salīdzinājumā ar $\geq 8,5$ g/dl) un sākotnējās NTDT-PRO T/W domēna rādītāja kategorijas (≥ 3 salīdzinājumā ar < 3), kas randomizācijas laikā definēta kā kovariāti.

Piezīme. Pacienti, kuriem 13.-24. nedēļā trūkst datu par Hb, analīzē klasificēti kā nereaģējošie.

Secīgu 12 nedēļu intervālā (bez asins pārliešanas) (13.-24. nedēļa) vidējā Hb līmeņa paaugstināšanos, par ≥ 1 g/dl no sākotnējā līmeņa, sasniedza kopumā 77,1 % ar luspaterceptu ārstēto pacientu. Šis efekts saglabājās 57,3 % pacientu, kuri zāles saņēma 144 ārstēšanas nedēļas.

Pediatriskā populācija

- *Mielodisplastiskie sindromi*

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Reblozyl visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar mielodisplastiskajiem sindromiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

- *β-talasēmija*

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu ar Reblozyl rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās, kas ir vecākas par 6 gadiem β-talasēmijas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem luspatercepts pēc subkutānas ievadīšanas lēnām uzsūcas, C_{max} serumā bieži novērojot apmēram 7 dienas pēc devas visos devu līmeņos. Populācijas farmakokinētiskā (*pharmacokinetic*, PK) analīze liecina, ka luspatercepta uzsūkšanās asinsritē ir lineāra pētīto devu diapazonā un ka uzsūkšanos nav būtiski ietekmējusi subkutānās injekcijas vieta (augšdelms, augšstilbs vai vēders). AUC mainīgums starp indivīdiem bija apmēram 37 % gan β-talasēmijas, gan MDS pacientiem.

Izkliede

Ieteicamajās devās ģeometriskais vidējais šķīstamais izklijes tilpums bija 9,56 l MDS pacientiem un 7,26 l β -talasēmijas pacientiem. Mazais izklijes tilpums norāda, ka luspatercepts galvenokārt atrodas ārpusšūnu šķīdumos, kas atbilst tā lielajai molekulmasai.

Biotransformācija

Paredzams, ka luspatercepts tiks katabolizēts aminoskābēs vispārējā proteīnu noārdīšanās procesā.

Eliminācija

Nav paredzams, ka luspatercepts izdalīsies urīnā tā lielās molekulmasas dēļ, kas ir virs glomerulu filtrācijas lieluma izslēgšanas sliekšņa. Lietojot ieteiktās devas, ģeometriskais vidējais šķīstamais kopējais klīrenss bija 0,47 l/dienā MDS pacientiem un 0,44 l/dienā β -talasēmijas pacientiem. Ģeometriskais vidējais pussabrukšanas periods serumā bija apmēram 14,1 diena MDS pacientiem un 11 dienas β -talasēmijas pacientiem.

Linearitāte/nelinearitāte

Luspatercepta $C_{\max}$ un AUC līmeņa paaugstināšanās serumā ir aptuveni proporcionāla devas paaugstināšanai no 0,125 līdz 1,75 mg/kg. Luspatercepta klīrenss nebija atkarīgs no devas vai laika.

Ievadot ik pēc trim nedēļām, luspatercepta koncentrācija serumā sasniedz līdzsvara stāvokli pēc 3 devām, ar uzkrāšanās attiecību aptuveni 1,5.

Hb atbildes reakcija

Pacientiem, kuri 8 nedēļu laikā pirms pētījuma saņēma < 4 vienības RBC pārliešanā, Hb līmenis paaugstinājās 7 dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un paaugstināšanās korelēja ar luspatercepta $C_{\max}$ sasniegšanas laiku. Lielākā vidējā Hb līmeņa paaugstināšanās tika novērota pēc pirmās devas, bet papildu mazākas paaugstināšanās tika novērotas pēc nākamajām devām. Hb līmenis atgriezās pie sākotnējās vērtības aptuveni 6 līdz 8 nedēļu laikā pēc pēdējās devas (0,6 līdz 1,75 mg/kg). Luspatercepta līmeņa paaugstināšanās serumā (AUC) bija saistīta ar lielāku Hb paaugstināšanos pacientiem ar ESA rezistentu vai nepanesošu MDS vai β -talasēmiju.

No asins pārliešanas neatkarīgas β -talasēmijas pacientiem, kuriem sākotnējais asins pārliešanas slogs 24 nedēļās bija no 0 līdz 5 vienībām, palielināta luspatercepta iedarbība serumā (laikā vidējotais AUC) bija saistīta ar lielāku iespējamību panākt Hb līmeņa paaugstināšanos (≥ 1 g/dl vai $\geq 1,5$ g/dl) un ilgāku šāda Hb līmeņa pieaugumu. Tika aprēķināts, ka luspatercepta koncentrācija serumā, kas sasniedza 50 % no maksimālās stimulējošās iedarbības uz Hb veidošanos, ir 7,6 $\mu\text{g/ml}$.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Populācijas luspatercepta PK analīzē tika iekļauti pacienti vecumā no 27 līdz 95 gadiem MDS pacientiem un no 18 līdz 71 gadam β -talasēmijas pacientiem, mediānas vecums MDS pacientiem bija 72,5 gadi un β -talasēmijas pacientiem — 33 gadi. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas AUC vai klīrensa atšķirības dažādās vecuma grupās MDS pacientiem (≤ 64 , 65–74 un ≥ 75 gadus veciem) vai β -talasēmijas pacientiem (vecumā no 18 gadiem līdz 71 gadam).

Aknu darbības traucējumi

Populācijas luspatercepta PK analīzē tika iekļauti pacienti ar normālu aknu darbību (BIL, ALAT un ASAT $\leq$ ANR; N = 62 β -talasēmijas pacientiem un N = 311 MDS pacientiem), ar viegliem aknu darbības traucējumiem (BIL > 1 – $1,5 \times$ ANR un ALAT vai ASAT $>$ ANR; N = 89 β -talasēmijas pacientiem un N = 126 MDS pacientiem), ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (BIL $> 1,5$ – $3 \times$ ANR, jebkāds ALAT vai ASAT; N = 157 β -talasēmijas pacientiem un N = 32 MDS pacientiem) vai ar smagiem aknu darbības traucējumiem (BIL $> 3 \times$ ANR, jebkāds ALAT vai ASAT; N = 73 β -talasēmijas pacientiem un N = 1 MDS

pacientiem), kā noteikts Nacionālā vēža institūta aknu disfunkcijas kritērijos. Aknu darbības kategoriju, paaugstinātu aknu enzīmu (AlAT vai AsAT, līdz $3 \times \text{ANR}$) un paaugstināta kopējā BIL līmeņa ($4 - 246 \text{ mol/l}$) ietekme uz luspatercepta klīrensu netika novērota. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas vidējās līdzsvara C_{max} un AUC atšķirības dažādās aknu darbības grupās. PK dati par pacientiem ar aknu enzīmu (AlAT vai AsAT) līmeni $\geq 3 \times \text{ANR}$ nav pietiekami. Tā kā nav veikts attiecīgs pētījums, tad nav pieejami PK dati par pacientiem ar aknu cirozi (A, B un C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas luspatercepta PK analīzē tika iekļauti pacienti ar normālu nieru darbību (individuālais eGFR $\geq 90 \text{ ml/min.}$; $N = 302$ β -talasēmijas pacientiem un $N = 169$ MDS pacientiem), ar viegliem nieru darbības traucējumiem (individuālais eGFR no 60 līdz 89 ml/min. ; $N = 74$ β -talasēmijas pacientiem un $N = 204$ MDS pacientiem) vai ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (individuālais eGFR no 30 līdz 59 ml/min. ; $N = 4$ β -talasēmijas pacientiem un $N = 88$ MDS pacientiem), kā noteikts formulā “Diētas modifikācija nieru slimības gadījumā” (*Modification of Diet in Renal Disease* — MDRD). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem luspatercepta iedarbība serumā (AUC) bija par 27-41 % lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. PK dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (individuālais eGFR $< 30 \text{ ml/min.}$) vai nieru slimībām beigu stadijā nav pietiekami.

Citi raksturīgie faktori

Šādiem populāciju raksturlielumiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz luspatercepta AUC vai klīrensu: dzimums un rase (aziāti salīdzinājumā ar balto rasi).

Šādiem sākotnējiem slimības raksturlielumiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz luspatercepta klīrensu: eritropoētīna līmenis serumā ($2,4 - 1\,680 \text{ V/l}$ β -talasēmijas pacientiem un $7,80 - 2\,920 \text{ V/l}$ MDS pacientiem), RBC pārliešanas slodze ($0 - 43,4$ vienības/24 nedēļās), MDS gredzenveida sideroblasti, β -talasēmijas genotips (β^0/β^0 salīdzinājumā ar $\text{ne-}\beta^0/\beta^0$) un splenektomija.

Luspatercepta izkliedes tilpums un klīrenss palielinājās, palielinoties ķermeņa masai ($33 - 124 \text{ kg}$), atbalstot dozēšanas režīmu, kas pamatojas uz ķermeņa masu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāte

Pēc atkārtotas luspatercepta ievadīšanas žurkām toksicitāte ietvēra: membranoproliferatīvu glomerulonefrītu; virsnieru dziedzeru pārslodzi, nekrozi un/vai mineralizāciju; hepatocelulāru vakuolizāciju un nekrozi; kuņģa dziedzeru mineralizāciju; un samazinātu sirds un plaušu masu bez saistītām atradēm histoloģijā. Vairākos pētījumos ar žurkām un trušiem (ieskaitot juvenilās un reproduktīvās toksicitātes pētījumus) tika veikts pietūkušu pakalējo ekstremitāšu/pēdu klīniskais novērojums. Vienai juvenīlai žurkai tas histopatoloģiski korelēja ar jaunu kaulu veidošanos, fibrozi un iekaisumu. Membranoproliferatīvs glomerulonefrīts tika novērots arī pērtiķiem. Papildu toksicitāte pērtiķiem ietvēra: asinsvadu deģenerāciju un iekaisuma infiltrācijas asinsvadu pinumā.

6 mēnešu toksicitātes pētījumā, garākajā pētījumā ar pērtiķiem, nenovērojamās nevēlamās ietekmes līmenis (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) bija $0,3 \text{ mg/kg}$ ($0,3$ reizes lielāks par klīnisko iedarbību, lietojot $1,75 \text{ mg/kg}$ ik pēc 3 nedēļām). NOAEL žurkām netika noteikts, un zemākais novērojamās nevēlamās ietekmes līmenis (*lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL) žurku 3 mēnešu pētījumā bija 1 mg/kg ($0,9$ reizes lielāks par klīnisko iedarbību, lietojot $1,75 \text{ mg/kg}$ ik pēc 3 nedēļām).

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Luspatercepta kancerogenitātes un mutagenitātes pētījumi nav veikti. Hematoloģiski ļaundabīgi audzēji tika novēroti 3 no 44 žurkām, kas tika pētītas augstākajā devu grupā (10 mg/kg) galīgā

juvenilās toksicitātes pētījumā. Šo audzēju rašanās jauniem dzīvniekiem ir neparasta, un nevar izslēgt saistību ar luspatercepta terapiju. Lietojot 10 mg/kg devu, pie kuras novēroti audzēji, iedarbība apzīmē iedarbības reizinājumu, kas aptuveni 4 reizes pārsniedz aprēķināto iedarbību, lietojot klīnisko 1,75 mg/kg devu ik pēc trim nedēļām.

Citos neklīniskos drošuma pētījumos, kas veikti ar luspaterceptu, tai skaitā 6 mēnešus ilgā pētījumā ar pērtiķiem, nevienai sugai nav novēroti citi proliferatīvi vai pirms-neoplastiski bojājumi, kas saistīti ar luspaterceptu.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumā ar žurkām luspatercepta ievadīšana mātītēm devās, kas ir lielākas par pašlaik ieteikto augstāko devu cilvēkiem, samazināja vidējo dzelteno ķermenīšu, implantāciju un dzīvotspējīgo embriju skaitu. Šāda ietekme netika novērota, ja iedarbība uz dzīvniekiem 1,5 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību. Ietekme uz žurku mātīšu fertilitāti bija atgriezeniska pēc 14 nedēļu ilga atveseļošanās perioda.

Luspatercepta ievadīšana žurku tēviņiem devās, kas ir lielākas par pašlaik ieteikto augstāko devu cilvēkam, nevēlami neietekmēja vīriešu reproduktīvos orgānus vai viņu spēju pāroties un radīt dzīvotspējīgus embrijus. Lielākā deva, kas pārbaudīta žurku tēviņiem, bija aptuveni 7 reizes lielāka par klīnisko iedarbību.

Embrija/augļa attīstība (EAA)

Embrija/augļa attīstības toksikoloģijas pētījumi (diapazona noteikšana un galīgie pētījumi) tika veikti grūsnām žurkām un trušiem. Galīgajos pētījumos organoģenēzes periodā devas līdz 30 mg/kg vai 40 mg/kg katru nedēļu tika ievadītas divas reizes. Luspatercepts bija selektīvs attīstības toksikants žurkām (mātīte nav ietekmēta; auglis ir ietekmēts) un mātes un augļa attīstības toksikants trušiem (mātīte un auglis ir ietekmēti). Embrija/augļa ietekmi novēroja abām sugām, un tā ietvēra dzīvo augļu skaita un augļu ķermeņa masas samazināšanos, rezorbcijas, pēcimplantācijas zaudējumu un skeleta variāciju palielināšanos, un trušu augļiem – ribu un skriemeļu anomālijas. Abās sugās luspatercepta ietekme tika novērota EAA pētījumos ar zemāko pārbaudīto devu, 5 mg/kg, kas atbilst aptuveni 2,7 un 5,5 reizes lielākai aprēķinātajai iedarbībai attiecīgi uz žurkām un trušiem, salīdzinot ar aprēķināto klīnisko iedarbību.

Pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstība

Pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstības pētījumā, ievadot 3, 10 vai 30 mg/kg devas reizi 2 nedēļās no 6. grūsnības dienas (GD) līdz 20. pēcdzemdību dienai (PDD), visu devu līmeņos nevēlamās atrades sastāvēja no zemākas F₁ mazuļu ķermeņa masas abiem dzimumiem dzimšanas laikā, laktācijas laikā un pēc atšķiršanas (28. PDD); zemākas ķermeņa masas agrīnā pirmspārošanās periodā (1. un 2. nedēļa) F₁ mātītēm (nelabvēlīgi tikai pie 30 mg/kg devas) un zemākas ķermeņa masas F₁ tēviņiem pirmspārošanās, pārošanās un pēcpārošanās periodos; un mikroskopiskām atradēm nierēs F₁ mazuļiem. Turklāt, neskaitot nevēlamās atrades, novērota arī aizkavēta tēviņu dzimumnobriešana, ievadot 10 un 30 mg/kg devas. Augšanas kavēšanās un nevēlamās atrades nierēs F₁ paaudzē liedza NOAEL noteikšanu F₁ vispārējai un attīstības toksicitātei. Tomēr pie visiem devu līmeņiem neatkarīgi no dzimuma nebija ietekmes uz uzvedības rādītājiem, fertilitāti vai reproduktīvajiem parametriem, tāpēc NOAEL uzvedības novērtējumam, fertilitātei un reproduktīvajai funkcijai F₁ dzīvniekiem tika uzskatīta 30 mg/kg deva. Luspatercepts šķērso grūsnu žurku un trušu placentu un izdalās pienā žurku laktācijas periodā.

Juvenilā toksicitāte

Pētījumā ar juvenilām žurkām luspatercepts tika ievadīts no 7. pēcdzemdību dienas (PDD) līdz 91. PDD 0, 1, 3 vai 10 mg/kg devās. Daudzas no atradēm, kas novērotas atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pieaugušām žurkām, atkārtojās juvenilām žurkām. Šajos atklājumos ietilpa glomerulonefrīts nierēs, asinsizplūdums/aizsprostojums, nekroze un virsnieru dziedzeru mineralizācija, gļotādas mineralizācija kuņģī, samazināta sirds masa un pietūkušas aizmugurējās ekstremitātes/pēdas. Ar luspaterceptu saistītās atrades, kas raksturīgas tikai juvenilām žurkām, ietvēra nieru serdes tubulāru atrofiju/hipoplāziju, dzimumnobriešanas vidējā vecuma kavēšanos

tēviņiem, ietekmi uz reproduktīvo funkciju (zemāki pārošanās rādītāji) un nekaitīgu kaulu minerālbūvuma samazināšanos gan žurku tēviņiem, gan mātītēm. Ietekme uz reproduktīvo funkciju tika novērota pēc vairāk nekā 3 mēnešu atveseļošanās perioda, kas liecina par pastāvīgu ietekmi. Lai gan tubulārās atrofijas/hipoplāzijas atgriezeniskums netika pārbaudīts, šo ietekmi arī uzskata par neatgriezenisku. Nevēlama ietekme uz nierēm un reproduktīvo sistēmu tika novērota klīniski nozīmīgā līmenī un pie mazākās pārbaudītās devas, un tādējādi NOAEL netika noteikts. Turklāt hematoloģiski ļaundabīgi audzēji tika novēroti 3 no 44 žurkām, kas tika pētītas augstākajā devu grupā (10 mg/kg). Visi šie atklājumi tiek uzskatīti par iespējamu risku pediatrijas pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts (E330)
Nātrijs citrāts (E331)
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi.

Pēc sagatavošanas

Uzglabājot oriģinālajā traukā, sagatavoto zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 8 stundām istabas temperatūrā ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) vai līdz 24 stundām $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā.

Nesasaldējiet sagatavoto šķīdumu.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Reblozyl 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

3 ml I tipa stikla flakons ar hidrofobu iekšējo pārklājumu, kas aizvērts ar brombutila gumijas aizbāzni, un alumīnija blīvējumu ar dzeltenu polipropilēna noņemamu vāku.

Reblozyl 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

3 ml I tipa stikla flakons ar hidroforu iekšējo pārklājumu, kas aizvērts ar brombutila gumijas aizbāzni, un alumīnija blīvējumu ar oranžu polipropilēna noņemamu vāku.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas Reblozyl uzmanīgi jāsagatavo. Jāizvairās no agresīvas kratīšanas.

Zāļu sagatavošana

Reblozyl tiek piegādāts liofilizēta pulvera veidā sagatavošanai pirms lietošanas. Sagatavojot Reblozyl, drīkst izmantot tikai ūdeni injekcijām.

Sagatavošanā jāizmanto atbilstošais Reblozyl flakonu skaits, lai sasniegtu vēlamo devu. Lai nodrošinātu precīzu devu, sagatavošanai jāizmanto šļirce ar atbilstošām iedaļām.

Lai sagatavotu, jāveic šādas darbības:

1. Noņemiet krāsaino vāku no flakona un noslaukiet augšpusi ar alkoholu saturošu salveti.
2. Reblozyl 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Pievienojiet flakonā 0,68 ml ūdens injekcijām, izmantojot šļirci ar atbilstošām iedaļām ar adatu virzot plūsmu uz liofilizēto pulveri. Ļaujiet vienu minūti nostāvēties. Katrs 25 mg vienreizējās devas flakons nodrošinās vismaz 0,5 ml 50 mg/ml luspatercepta.
Reblozyl 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Pievienojiet flakonā 1,6 ml ūdens injekcijām, izmantojot šļirci ar atbilstošām iedaļām ar adatu virzot plūsmu uz liofilizēto pulveri. Ļaujiet vienu minūti nostāvēties. Katrs 75 mg vienreizējās devas flakons nodrošinās vismaz 1,5 ml 50 mg/ml luspatercepta.
3. Izmetiet adatu un šļirci, kas tika izmantota sagatavošanā. Nelietojiet tās subkutānajai injekcijai.
4. Uzmanīgi pavirpiniet flakonu aplveida kustībā 30 sekundes. Pārtrauciet virpināt un ļaujiet flakonam 30 sekundes atrasties vertikālā stāvoklī.
5. Pārbaudiet, vai flakona šķīdumā nav neizšķīdināta pulvera. Ja tiek novērots neizšķīdināts pulveris, atkārtojiet 4. darbību, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis.
6. Apvēršiet flakonu un uzmanīgi pavirpiniet to apvērstā stāvoklī 30 sekundes. Atgrieziet flakonu vertikālā stāvoklī un ļaujiet tam nostāvēties 30 sekundes.
7. Atkārtojiet 6. darbību vēl septiņas reizes, lai nodrošinātu pilnīgu materiāla sagatavošanu flakona malās.
8. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet sagatavoto šķīdumu. Pareizi sajaucot, Reblozyl sagatavotais šķīdums ir bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs, dzidrs līdz nedaudz opalescējošs šķīdums, kurā nav redzamu svešu daļiņu. Nelietojiet, ja tiek novērotas neizšķīdušas zāles vai svešas daļiņas.
9. Ja sagatavotais šķīdums netiek lietots nekavējoties, uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 25. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJSI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Atjauninātais RPP jāiesniedz līdz CHMP noteiktajam termiņam.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Reblozyl pārdošanas katrā dalībvalstī Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāsaskaņo ar nacionālo kompetento iestādi izglītojošās programmas saturs un formāts, ieskaitot komunikācijas medijus, izplatīšanas modalitātes un visi citi programmas aspekti.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tie pārdots Reblozyl, visi veselības aprūpes speciālisti, kas gatavojas parakstīt Reblozyl, saņem veselības aprūpes speciālista informācijas paketi, kas satur turpmāko:

1. Informācija par to, kur atrast jaunāko zāļu aprakstu;
2. KontROLSarakstu veselības aprūpes speciālistam;
3. Pacienta kartīti (sievietēm reproduktīvā vecumā).

KontROLSaraksts veselības aprūpes speciālistam

KontROLSaraksts veselības aprūpes speciālistam jālieto pirms ārstēšanas uzsākšanas, katrā ievadīšanas reizē un tad ar regulāriem intervāliem, veico vēlāku pārbaudi.

KontROLSarakstam veselības aprūpes speciālistam jāsaturs turpmākie galvenie ziņojumi

- Informācija par pētījumiem ar dzīvniekiem, kurā ir ziņas par luspatercepta reproduktīvo un embrionālo un augļa toksicitāti, un tāpēc kontraindicētu grūtniecības laikā.
- Atgādinājums par to, ka luspaterceptu ir kontraindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto efektīvu kontracepciju.
- Nepieciešamību sniegt padomu pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam, attiecībā uz luspatercepta potenciālo teratogēno risku un nepieciešamo rīcību šī riska samazināšanai.
- Pārakstītājam pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests un jāpārbauda negatīvie rezultāti. Tas ir jāatkārto ar piemērotiem intervāliem.
- Ārstēšanas laikā ar luspaterceptu pacientiem jālieto augsti efektīva kontracepcija.
- Ārstēšanas laikā sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja sievietei iestājas grūtniecība, vai ir vēlēšanās sākt grūtniecību, luspatercepta lietošana jāpārtrauc. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto augsti efektīva kontracepcija ārstēšanas ar luspaterceptu laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tam, kad pārtraukta ārstēšana ar luspaterceptu.
- Nepieciešamība sniegt padomu grūtniecības gadījumā un jebkāda grūtniecības iznākuma novērtēšana.
- Ja grūtniecība iestājusies ārstēšanas laikā vai 3 mēnešu laikā pēc tam, kad pārtraukta ārstēšana ar luspaterceptu, atgādināt pacientei, ka par to jāziņo veselības aprūpes speciālistam, nacionālai kompetentajai iestādei un/vai BMS, sazinoties ar vietējo e-pasta adresi vai apmeklējot URL, kas sniegts materiālā, neatkarīgi no tā, vai novēroti nelabvēlīgi iznākumi.

Pacienta kartīte (tikai sievietēm ar reproduktīvo potenciālu)

Veselības aprūpes speciālistam pacienta kartīte jāizsniedz sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, uzsākot ārstēšanu. Veselības aprūpes speciālistam pirms katras nākamās zāļu ievadīšanas jājaudā sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, vai viņām ir pacienta kartīte, un jāizsniedz papildu kartītes, ja nepieciešams.

Pacienta kartītei jāsaturs turpmākminētie galvenie ziņojumi.

- Norādījumi sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ietverot tālāk minēto.
- Negatīva grūtniecības testa rezultāta nepieciešamība pirms ārstēšanas uzsākšanas ar luspaterceptu sievietei ar reproduktīvo potenciālu.
- Nepieciešamība sievietēm ar reproduktīvo potenciālu izmantot vismaz vienu augsti efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā ar luspaterceptu un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- Nepieciešamība ziņot ārstam par iespējamu vai apstiprinātu grūtniecību ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc tās pārtraukšanas.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reblozyl 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
luspatercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 25 mg luspatercepta. Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 50 mg luspatercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts (E330), nātrija citrāts (E331), polisorbāts 80 (E433), saharoze, sāļsskābe, nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1452/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

REBLOZYL 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Reblozyl 25 mg pulveris injekcijām
luspatercept
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reblozyl 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
luspatercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 75 mg luspatercepta. Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 50 mg luspatercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts (E330), nātrija citrāts (E331), polisorbāts 80 (E433), saharoze, sāļsskābe, nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1452/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

REBLOZYL 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Reblozyl 75 mg pulveris injekcijām
luspatercept
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Reblozyl 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai Reblozyl 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai luspatercept

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Reblozyl un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Reblozyl lietošanas
3. Kā lietot Reblozyl
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Reblozyl
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Reblozyl un kādam nolūkam tās lieto

Reblozyl satur aktīvo vielu luspaterceptu. To lieto šādos nolūkos.

Mielodisplastiskie sindromi

Mielodisplastiskie sindromi (MDS) attiecas uz daudz un dažādiem asins un kaulu smadzeņu traucējumiem.

- Sarkanās asins šūnas kļūst patoloģiskas un neattīstās pareizi.
- Pacientiem var parādīties vairākas pazīmes un simptomi, ieskaitot zemu sarkano asins šūnu skaitu (anēmiju), un viņiem var būt nepieciešama sarkano asins šūnu pārliešana.

Reblozyl lieto pieaugušajiem ar MDS izraisītu anēmiju, kuriem nepieciešama sarkano asins šūnu pārliešana.

Bēta-talasēmija

β-talasēmija ir asins problēma, kas tiek pārnesta caur gēniem.

- Tā ietekmē hemoglobīna ražošanu.
- Pacientiem var parādīties vairākas pazīmes un simptomi, ieskaitot mazu sarkano asins šūnu skaitu (anēmiju), un viņiem var būt nepieciešama sarkano asins šūnu pārliešana.

Reblozyl lieto, lai ārstētu anēmiju pieaugušajiem ar β-talasēmiju, kuriem varētu būt nepieciešama vai varētu nebūt nepieciešama regulāra sarkano asins šūnu pārliešana.

Kā Reblozyl darbojas

Reblozyl uzlabo organisma spēju radīt sarkanās asins šūnas. Sarkanās asins šūnas satur hemoglobīnu – proteīnu, kas pārnēsā skābekli visā organismā. Ja organisms rada vairāk sarkano asins šūnu, paaugstinās hemoglobīna līmenis.

MDS un β-talasēmijas pacientiem, kuriem ir nepieciešama regulāra asins pārliešana

Lietojot Reblozyl, var izvairīties no nepieciešamības pārliet sarkanās asins šūnas vai šo nepieciešamību samazināt.

- Sarkano asins šūnu pārliešana var izraisīt neparasti augstu dzelzs līmeni asinīs un dažādos ķermeņa orgānos. Laika gaitā tas var kļūt kaitīgi.

β-talasēmijas pacientiem, kuriem nav nepieciešama regulāra asins pārliešana
Reblozyl lietošana var uzlabot anēmijas gaitu, paaugstinot hemoglobīna līmeni.

2. Kas Jums jāzina pirms Reblozyl lietošanas

Nelietojiet Reblozyl šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret luspaterceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece (skatīt apakšpunktu par grūtniecību);
- ja Jums nepieciešama ārstēšana, lai kontrolētu masas, kurās veidojas asins šūnas ārpus kaulu smadzenēm (ekstramedulāras hemopoēzes masas, EMH masas).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- esat pacients ar β-talasēmiju
 - un Jums ir izņemta liesa. Jums var būt lielāks asins recekļa veidošanās risks. Ārsts Jums pastāstīs par citiem iespējamajiem riska faktoriem, kas var paaugstināt Jūsu risku, to skaitā ir:
 - hormonu aizstājterapija; vai
 - iepriekšējs asins receklis.
- esat pacients ar MDS:
 - un Jums ir bijis insults vai problēmas ar sirdi vai asinsriti. Jums var būt lielāks asins recekļa veidošanās risks.
Ārsts var lietot profilaktiskus pasākumus vai zāles, lai samazinātu asins recekļa veidošanās iespēju;
- Jums ir stipras muguras sāpes, kas neizzūd; nejutīgums, vājums vai apzināto kustību spējas zudums kājās, plaukstās vai rokās, zarnu un urīnpūšļa satura kontroles zudums (nesaturēšana). Šie simptomi var liecināt par EMH masu vai muguras smadzeņu kompresiju;
- Jums kādreiz ir bijis paaugstināts asinsspiediens - tas ir tāpēc, ka Reblozyl to var paaugstināt. Pirms Reblozyl lietošanas un visā ārstēšanas laikā tiks pārbaudīts Jūsu asinsspiediens. Reblozyl Jums ievadīs tikai tad, ja Jūsu asinsspiediens tiek kontrolēts;
- Jums ir slimība, kas ietekmē Jūsu kaulu stiprību un veselību (osteopēnija un osteoporozē). Iespējams risks vieglāk notikt kaulu lūzumam.

Kārtējās pārbaudes

Pirms katras šo zāļu devas saņemšanas Jums veiks asins analīzes. To darīs tāpēc, ka ārstam ir jāpārlicinās, ka Jūsu hemoglobīna līmenis ir piemērots tam, lai lietotu šo ārstēšanas metodi.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var veikt papildu pārbaudes.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, šīs zāles lietot nav ieteicams.

Citas zāles un Reblozyl

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība

- Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā un vismaz 3 mēnešus pirms grūtniecības iestāšanās. Reblozyl var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.
- Pirms ārstēšanas sākšanas ārsts organizēs grūtniecības testu un izsniegs Jums pacienta kartīti.
- Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Barošana ar krūti

- Lietojot šīs zāles un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas, nebarojiet bērnu ar krūti. Nav zināms, vai zāles nonāk mātes pienā.

Kontracepcija

- Ārstēšanās laikā ar Reblozyl un 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas Jums ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas metodēm, kas Jums varētu būt piemērotas šo zāļu lietošanas laikā.

Fertilitāte

Ja esat sievietē, šīs zāles var izraisīt fertilitātes traucējumus. Tās var ietekmēt spēju iestāties grūtniecībai. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Reblozyl lietošanas laikā Jūs varat justies noguris, apreibis vai nogībt. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet instrumentus, vai neapkalpoiet mehānismus un nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Reblozyl satur nātriju un polisorbātu 80

Nātrijs. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts 80: Šīs zāles satur 0,1 mg polisorbāta 80 katrā 25 mg/flakonā vai 0,3 mg polisorbāta 80 katrā 75 mg/flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Reblozyl

Pirms šo zāļu lietošanas ārsts Jums būs veicis asins analīzes un izlēmīs, vai Jums nepieciešama Reblozyl lietošana.

Reblozyl ievadīs zem ādas ar injekciju (subkutāni).

Cik liela būs deva

Deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas - kilogramos. Injekcijas veiks ārsts, medmāsa vai cits veselības aprūpes speciālists.

- Ieteicamā sākumdeva ir 1 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu.
- Šī deva jāievada reizi trīs nedēļās.
- Ārsts pārbaudīs Jūsu progresu un, ja nepieciešams, devu var mainīt.

Ārsts uzraudzīs Jūsu asinsspiedienu, kamēr Jūs lietosiet Reblozyl.

Mielodisplastiskie sindromi

Maksimālā vienreizējā deva ir 1,75 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu.

Bēta-talasēmija

Maksimālā vienreizējā deva ir 1,25 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu.

Ja esat izlaidis devu

Ja izlaidīsiet Reblozyl injekciju vai tiks atlikts pieraksts, Jums Reblozyl injekcija tiks veikta cik drīz vien iespējams. Pēc tam devu ievadīšana tiks turpināta, kā noteikts, ievērojot vismaz 3 nedēļas starp devām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām:

- apgrūtināta staigāšana vai runāšana, reibonis, līdzsvara un koordinācijas zudums, nejutīgums; vai paralīze sejā, kājā vai rokā (bieži vienā ķermeņa pusē), neskaidra redze; tie visi var būt insulta simptomi;
- sāpīgs pietūkums un sablīvējums rokā vai kājā (asins recekļi);
- stipras muguras sāpes, kas neizzūd; nejutīgums, vājums vai apzināto kustību spējas zudums kājās, plaukstās vai rokās, zarnu un urīnpūšļa satura kontroles zudums (nesaturēšana). Šie simptomi var liecināt par ekstramedulāras hemopoēzes masu vai muguras smadzeņu kompresiju;
- pietūkums zonās ap acīm, seju, lūpām, muti, mēli vai rīkli;
- alerģiskas reakcijas;
- izsitumi.

Citas blakusparādības ietver tālāk minētās.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- klepus;
- apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums;
- kāju vai roku pietūkums;
- paaugstināts asinsspiediens bez simptomiem vai saistīts ar galvassāpēm;
- augšējo elpceļu infekcija;
- gripa vai gripai līdzīgi simptomi;
- reibonis, galvassāpes;
- caureja, slikta dūša (nelabums);
- sāpes vēderā;
- muguras, locītavu vai kaulu sāpes;
- noguruma vai vājuma sajūta;
- grūtības aizmigt vai gulēt;
- izmainīti asins analīžu rezultāti (paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs). Tās var būt aknu vai nieru darbības traucējumu pazīmes.
- krampji, reibonis, neregulāra sirdsdarbība, apjukums. Šie simptomi var liecināt par pārāk lielu vai nepietiekamu noteiktu minerālvielu daudzumu organismā (elektrolītu anomālijas).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- krūškurvja infekcija;
- ģībonis, reiboņa sajūta, apjukuma sajūta;
- samazināta ēstgriba;
- vēdera sāpes;
- kaulu lūzumi pēc traumas;
- muskuļu sāpes;
- sāpes krūtīs;
- samazināts muskuļu spēks;
- punktveida apaļi sarkani/violeti plankumi;
- viegli iegūstami asinsizplūdumi zem ādas, asiņošana no deguna vai smaganām;
- stipras galvassāpes vienā galvas pusē;
- paātrināta sirdsdarbība (tahikardija);

- apsārtums, dedzināšana un sāpes injekcijas vietā (reakcijas injekcijas vietā) vai pietūkusi, niezoša āda (apsārtums injekcijas vietā);
- nieru darbības traucējumi;
- pastiprināta svīšana;
- augsts urīnskābes līmenis asinīs (redzams pārbaudēs);
- nepietiekams šķidruma daudzums organismā (dehidratācija);
- urīnceļu infekcija;
- putains urīns. Tas var norādīt, ka urīnā ir pārāk daudz olbaltumvielu (proteinūrija un albuminūrija);
- elpas trūkums fizisko vingrinājumu laikā vai atguļoties. Tā var būt sirds mazspējas pazīme.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Reblozyl

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni: uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās atvēršanas un sagatavošanas Reblozyl jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, turot oriģinālajā kastītē, sagatavotās zāles var uzglabāt līdz 8 stundām istabas temperatūrā (≤ 25 °C) vai līdz 24 stundām 2 °C–8 °C.

Nesasaldējiet sagatavoto šķīdumu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Reblozyl satur

- Aktīvā viela ir luspatercepts. Katrs flakons satur 25 mg vai 75 mg luspatercepta. Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 50 mg luspatercepta.
- Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts (E330), nātrijs citrāts (E331), polisorbāts 80 (E 433), saharoze, sāļsskābe (pH pielāgošanai) un nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai). Skatīt 2. punktu – Reblozyl satur nātrijs citrātu un polisorbātu 80.

Reblozyl ārējais izskats un iepakojums

Reblozyl ir balts vai pelēkbalts pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām). Reblozyl tiek piegādāts stikla flakonā, kas satur 25 mg vai 75 mg luspatercepta.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Ražotājs
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**Izsekojamība**

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6. punktā minētās.

Produkta uzglabāšana

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotais šķīdums

Uzglabājot oriģinālajā iepakojumā, sagatavoto zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 8 stundām istabas temperatūrā ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) vai līdz 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā.

Nesasaldējiet sagatavoto šķīdumu.

Devas aprēķināšana

Kopējo devu atkarībā no pacienta ķermeņa masas (kg) var aprēķināt šādi:

Kopējā deva (mg) = Devas līmenis (mg/kg) $\times$ pacienta ķermeņa masa (kg) ik pēc trim nedēļām.

Sagatavošanas norādījumi

Reblozyl tiek piegādāts liofilizēta pulvera veidā, kura sagatavošanā jāizmanto ūdens injekcijām. Lai nodrošinātu precīzu devu, sagatavošanai jāizmanto šļirce ar atbilstošām iedaļām. Skatīt 1. tabulu.

1. tabula: Reblozyl sagatavošanas tabula

Stiprums	Sagatavošanai nepieciešamais ūdens injekcijām daudzums	Koncentrācija pēc sagatavošanas (nominālā vērtība)
25 mg flakons	0,68 ml	50 mg/ml (0,5 ml)
75 mg flakons	1,6 ml	50 mg/ml (1,5 ml)

1. Noņemiet krāsaino vāku no flakona un noslaukiet augšpusi ar alkoholu saturošu salveti.
2. Pievienojiet flakonā ūdeni injekcijām, izmantojot šļirci ar atbilstošām iedaļām, ar adatu virzot plūsmu uz liofilizēto pulveri. Ļaujiet vienu minūti nostāvēties.
3. Izmetiet adatu un šļirci, kas tika izmantota sagatavošanā. Nelietojiet tās subkutānajai injekcijai.
4. Uzmanīgi pavirpiniet flakonu aplveida kustībā 30 sekundes. Pārtrauciet virpināt un ļaujiet flakonam 30 sekundes atrasties vertikālā stāvoklī.
5. Pārbaudiet, vai flakona šķīdumā nav neizšķīdināta pulvera. Ja tiek novērots neizšķīdināts pulveris, atkārtojiet 4. darbību, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis.
6. Apvēršiet flakonu un uzmanīgi pavirpiniet to apvērstā stāvoklī 30 sekundes. Atgrieziet flakonu vertikālā stāvoklī un ļaujiet tam nostāvēties 30 sekundes.
7. Atkārtojiet 6. darbību vēl septiņas reizes, lai nodrošinātu pilnīgu materiāla sagatavošanu flakona malās.
8. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet sagatavoto šķīdumu. Pareizi sajaucot, Reblozyl sagatavotais šķīdums ir bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs, dzidrs līdz nedaudz opalescējošs šķīdums, kurā nav redzamu svešu daļiņu. Nelietojiet, ja tiek novērotas neizšķīdušas zāles vai svešas daļiņas.
9. Ja sagatavotais šķīdums netiek lietots nekavējoties, skatīt *zāļu uzglabāšanas sadaļu* iepriekš.

Lietošanas veids

Ja Reblozyl sagatavotais šķīdums ir ticis atdzesēts, izņemiet to no ledusskapja 15-30 minūtes pirms injekcijas veikšanas, lai ļautu tam sasniegt istabas temperatūru. Tas injekciju padarīs patīkamāku.

Ieteicamais maksimālais zāļu tilpums vienā injekcijas vietā ir 1,2 ml. Ja nepieciešams ievadīt vairāk nekā 1,2 ml, kopējais Reblozyl tilpums jāsadala atsevišķās līdzīga tilpuma injekcijās un jāievada dažādās vietās, izmantojot to pašu anatomisko apvidu, bet pretējās ķermeņa pusēs. Sagatavojiet atbilstošo Reblozyl flakonu skaitu, lai sasniegtu vēlamo devu.

Subkutāni injicējiet Reblozyl augšdelmā, augšstilbā vai vēderā.

Ja nepieciešamas vairākas injekcijas, katrai subkutānājai injekcijai izmantojiet jaunu šļirci un adatu. Neizlietotais daudzums jāiznīcina. No flakona neievadiet vairāk par vienu devu.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.