

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Reblozyl 25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Reblozyl 75 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Reblozyl 25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 25 mg ta' luspatercept. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 50 mg ta' luspatercept.

Reblozyl 75 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 75 mg ta' luspatercept. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 50 mg ta' luspatercept.

Luspatercept huwa prodott fiċ-ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż (CHO, Chinese Hamster Ovary) permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni).

Trab lajofilizzat minn abjad sa off-white.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Reblozyl huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' anemija dipendenti fuq trasfużjonijiet minhabba sindromi majelodisplastiki (MDS, myelodysplastic syndromes) b'riskju baxx ħafna, baxx u intermedju (ara sezzjoni 5.1).

Reblozyl huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' anemija assoċjata ma' beta-talassemija dipendenti mit-trasfużjoni u mhux dipendenti mit-trasfużjoni (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' mard ematoloġiku.

Pożoloġija

Qabel kull għoti ta' Reblozyl, il-livell ta' emoglobina (Hb) tal-pazjenti għandu jiġi evalwat. Fil-każ ta' trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem (RBC, red blood cells) li ssehh qabel id-dożaġġ, il-livell ta' Hb ta' qabel it-trasfużjoni jrid jiġi kkunsidrat għal skopijiet ta' dożaġġ.

Id-doża rrakkomandata tal-bidu ta' Reblozyl hija ta' 1 mg/kg li tingħata darba kull 3 ġimgħat.

- *Sindromi majelodisplastici*

Il-firxa tal-konċentrazzjoni tal-Hb mixtieqa rrakkomandata hija bejn 10 g/dL u 12 g/dL. Iż-żieda fid-doża għal rispons mhux suffiċjenti hija provduta hawn taht.

Tabella 1: Żieda fid-doża għal rispons mhux suffiċjenti

Doża ta' 1 mg/kg	Żieda fid-doża
Jekk wara tal-anqas 2 doži konsekuttivi ta' 1 mg/kg, pazjent: • ma jkunx ħieles mit-trasfużjonijiet ta' RBC, jew • ma jilhaqx il-konċentrazzjoni ta' Hb ta' ≥ 10 g/dL u ż-żieda fl-Hb tkun ta' < 1 g/dL	• Id-doża għandha tiżdied għal 1.33 mg/kg
Doża ta' 1.33 mg/kg	Żieda fid-doża
Jekk wara tal-anqas 2 doži konsekuttivi ta' 1.33 mg/kg, pazjent: • ma jkunx ħieles mit-trasfużjonijiet ta' RBC, jew • ma jilhaqx il-konċentrazzjoni ta' Hb ta' ≥ 10 g/dL u ż-żieda fl-Hb tkun ta' < 1 g/dL	• Id-doża għandha tiżdied għal 1.75 mg/kg

Iż-żieda fid-doża m'għandhiex issir aktar spiss minn kull 6 ġimġhat (2 għotjiet) u m'għandhiex taqbeż id-doża massima ta' 1.75 mg/kg kull 3 ġimġhat. Id-doża m'għandhiex tiżdied immedjatament wara dewmien fid-doża.

Għal pazjenti b'livell ta' Hb ta' qabel id-doża ta' > 9 g/dL u li għadhom ma kisbux indipendenza mit-trasfużjonijiet, tista' tkun mehtieġa żieda fid-doża skont id-diskrezzjoni tat-tabib; ir-riskju li l-Hb tiżdied 'il fuq mil-livell limitu fil-mira bi trasfużjoni konkomitanti ma jistax jiġi eskluż.

Jekk pazjent jieqaf jirrispondi (jiġifieri, indipendenza mit-trasfużjonijiet), id-doża għandha tiżdied b'livell wiehed tad-doża (ara Tabella 2).

- *β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni*

F'pazjenti li ma jiksbox rispons, iddefinit bħala tnaqqis fil-piż tat-trasfużjoni ta' RBC ta' mill-inqas terz wara ≥ 2 doži konsekuttivi (6 ġimġhat), bid-doża tal-bidu ta' 1 mg/kg, id-doża għandha tiżdied għal 1.25 mg/kg. Id-doża m'għandhiex tiżdied aktar mid-doża massima ta' 1.25 mg/kg kull 3 ġimġhat.

Jekk pazjent jieqaf jirrispondi (jekk il-piż ta' trasfużjoni ta' RBC jerga' jiżdied wara rispons inizjali) id-doża għandha tiżdied b'livell wiehed tad-doża (ara Tabella 3).

- *β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni*

F'pazjenti li ma jiksbox jew ma jzommux rispons, iddefinit bħala żieda mil-linja bażi ta' Hb ta' qabel id-doża ta' ≥ 1 g/dL, wara ≥ 2 doži konsekuttivi (6 ġimġhat) fl-istess livell ta' doża (fin-nuqqas ta' trasfużjonijiet, jiġifieri, mill-inqas 3 ġimġhat wara l-aħħar trasfużjoni), id-doża għandha tiżdied b'livell wiehed tad-doża (ara Tabella 3). Id-doża m'għandhiex taqbeż id-doża massima ta' 1.25 mg/kg kull 3 ġimġhat.

Żieda għal-livell tad-doża li jmiss

Iż-żieda għal-livell tad-doża li jmiss abbażi tad-doża attwali hija mogħtija hawn taht.

Tabella 2: Żieda għal-livell tad-doża li jmiss għal MDS

Doża attwali	Doża miżjuda
0.8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1.33 mg/kg
1.33 mg/kg	1.75 mg/kg

Tabella 3: Żieda għal-livell tad-doża li jmiss għal β -talassemija

Doża attwali	Doża miżjuda
0.6 mg/kg*	0.8 mg/kg
0.8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1.25 mg/kg

* Applikabbli biss għal β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni.

Tnaqqis fid-doża u posponiment tad-doża

Fil-każ ta' żieda fl-Hb ta' > 2 g/dL fi żmien 3 ġimgħat fin-nuqqas ta' trasfużjoni meta mqabbla mal-valur ta' Hb bid-doża ta' qabel, id-doża ta' Reblozyl għandha titnaqqas b'livell wiehed tad-doża.

Jekk l-Hb hija ≥ 12 g/dL fin-nuqqas ta' trasfużjoni għal mill-inqas 3 ġimgħat, id-doża għandha tiġi posposta sakemm l-Hb tkun ≤ 11 g/dL. Jekk hemm ukoll żieda mgħaġġla fl-istess hin ta' Hb mill-valur ta' Hb bid-doża ta' qabel (> 2 g/dL fi żmien 3 ġimgħat u fin-nuqqas ta' trasfużjoni), tnaqqis fid-doża għal pass wiehed 'l isfel għandu jiġi kkunsidrat wara l-posponiment tad-doża.

Id-doża m'għandhiex titnaqqas għal inqas minn 0.8 mg/kg (għal MDS jew β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni) u għal inqas minn 0.6 mg/kg (għal β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni).

Id-doża mnaqqsa waqt it-trattament b'luspatercept hija mogħtija hawn taht.

Tabella 4: Doża mnaqqsa għal MDS

Doża attwali	Doża mnaqqsa
1.75 mg/kg	1.33 mg/kg
1.33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0.8 mg/kg

Tabella 5: Doża mnaqqsa għal β -talassemija

Doża attwali	Doża mnaqqsa
1.25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0.8 mg/kg
0.8 mg/kg	0.6 mg/kg*

* Applikabbli biss għal β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni.

Modifika fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi

L-istruzzjonijiet dwar interruzzjonijiet jew tnaqqis fid-doża għal reazzjonijiet avversi relatati mat-trattament b'luspatercept huma deskritti f'Tabella 6.

Tabella 6: Istruzzjonijiet għal modifika fid-doża

Reazzjonijiet avversi relatati mat-trattament*	Istruzzjonijiet dwar id-doża
Reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 (ara sezzjoni 4.8), inkluża pressjoni għolja ta' Grad 2 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	• Interrompi t-trattament • Erġa' ibda bid-doża ta' qabel meta r-reazzjoni avversa tkun tjiebet jew reġgħet lura għal-linja bażi
Pressjoni għolja ta' Grad ≥ 3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	• Interrompi t-trattament • Erġa' ibda b'doża aktar baxxa ladarba l-pressjoni tad-demm tkun taħt kontroll skont il-gwida dwar it-tnaqqis fid-doża
Reazzjonijiet oħra persistenti ta' Grad ≥ 3 (ara sezzjoni 4.8)	• Interrompi t-trattament • Erġa' ibda bid-doża ta' qabel jew b'doża aktar baxxa meta r-reazzjoni avversa tkun tjiebet jew reġgħet lura għal-linja bażi skont il-gwida dwar it-tnaqqis fid-doża
Mases tal-emopojezi estramedullari (EMH, extramedullary haemopoiesis) li jikkawżaw komplikazzjonijiet serji (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	• Waqqaf it-trattament

* Grad 1: hafifa; Grad 2: moderata; Grad 3: severa; u Grad 4: ta' theddida għall-ħajja.

Meta wiehed jinsa jiehu doża

F'każ li jinqabeż jew jiġi pospost għoti tat-trattament skedat, il-pazjent għandu jingħata Reblozyl mill-aktar fis possibbli u d-dożaġġ jitkompla kif preskritt b'mill-inqas 3 ġimgħat bejn id-doži.

Pazjenti li jesperjenzaw telf ta' rispons

Jekk il-pazjenti jesperjenzaw telf ta' rispons għal Reblozyl, il-fatturi li jikkawżaw dan (eż. avveniment ta' ħruġ ta' demm) għandhom jiġu evalwati. Jekk jiġu esklużi kawżi tipiċi għal telf ta' rispons ematoloġiku, għandha tiġi kkunsidrata żieda fid-doża kif deskritt hawn fuq għall-indikazzjoni rispettiva li qed tiġi ttrattata (ara Tabella 2 u Tabella 3).

Twaqqif

Reblozyl għandu jitwaqqaf jekk il-pazjenti ma jesperjenzawx tnaqqis fil-piż tat-trasfużjoni (għal pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni), jew żieda fl-Hb mil-linja bażi fin-nuqqas ta' trasfużjonijiet (għal pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni), jew tnaqqis fil-piż tat-trasfużjoni inkluż l-ebda żieda fl-Hb mil-linja bażi (għal pazjenti b'MDS) wara 9 ġimgħat ta' trattament (3 doži) fil-livell tad-doża massimu jekk ma jinstabux spjegazzjonijiet alternattivi għal nuqqas ta' rispons (eż. ħruġ ta' demm, kirurġija, mard iehor fl-istess ħin) jew jekk ikun hemm tossiċità li mhix aċċettabbli fi kwalunkwe mument.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ għal Reblozyl (ara sezzjoni 5.2). Hemm data limitata disponibbli f'pazjenti b' β -talassemija ta' ≥ 60 sena.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ għal pazjenti b'bilirubina totali (BIL) > limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) u/jew alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) < 3 x ULN (ara sezzjoni 5.2).

L-ebda rakkomandazzjoni speċifika tad-doża ma tista' ssir għal pazjenti b'ALT jew AST ≥ 3 x ULN jew ħsara fil-fwied bi Grad CTCAE ≥ 3 minhabba nuqqas ta' data (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat (rata individwali ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR, estimated glomerular filtration rate] 30 sa 89 mL/min) tal-kliewi.

L-ebda rakkomandazzjoni speċifika tad-doża ma tista' ssir għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR individwali < 30 mL/min) minħabba nuqqas ta' *data* klinika (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi ġew osservati li għandhom esponiment oġġla (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi u l-aġġustament fid-doża għandu jiġi mmanigġjat kif xieraq (ara Tabella 6).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Reblozyl fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' sindromi majelodisplastiki, jew f'pazjenti pedjatriki ta' età ta' inqas minn 6 snin f' β -talassemija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Reblozyl fil-pazjenti pedjatriki minn età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati f' β -talassemija s'issa. Għal *data* mhux klinika, ara sezzjoni 5.3.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni ta' Reblozyl għandha tiġi injettata taħt il-ġilda fil-parti ta' fuq tad-driegħ, fil-koxxa jew fl-addome. Il-volum preċiż totali tad-dożaġġ tas-soluzzjoni rikostitwita meħtieġ għall-pazjent għandu jiġi kkalkulat u jingħibed bil-mod mill-kunjett(i) ta' doża waħda għal go siringa.

Il-volum massimu rakkomandat ta' prodott mediċinali għal kull sit ta' injezzjoni huwa ta' 1.2 mL. Jekk ikun hemm bżonn ta' aktar minn 1.2 mL, il-volum totali għandu jinqasam f'injezzjonijiet separati ta' volum simili u jingħata f'siti separati bl-użu tal-istess post anatomiku izda naħat opposti tal-ġisem.

Jekk huma meħtieġa injezzjonijiet multipli, għandhom jintużaw siringa u labra ġdida għal kull injezzjoni taħt il-ġilda. M'għandhiex tingħata aktar minn doża waħda minn kunjett.

Jekk is-soluzzjoni ta' Reblozyl tkun tpoġġiet fi friġġ wara r-rikostituzzjoni, din għandha tinħareġ mill-friġġ 15-30 minuta qabel l-injezzjoni sabiex tkun tista' tilhaq it-temperatura tal-kamra. Dan jippermetti injezzjoni iktar komda.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Pazjenti li jeħtieġu trattament biex jikkontrollaw it-tkabbir ta' mases EMH (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

Sabiex tittejjeb it-trasmissibilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Avvenimenti tromboemboliċi

F'pazjenti b' β -talassemija, avvenimenti tromboemboliċi (TEEs, thromboembolic events) kienu rrappurtati fi 3.6% (8/223) tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept fil-fażi double-blind tal-istudju piviali f'pazjenti dipendenti fuq it-trasfużjoni u f'0.7% (1/134) tal-pazjenti matul il-fażi open-label tal-istudju piviali f'pazjenti mhux dipendenti mit-trasfużjoni. It-TEEs irrappurtati kienu jinkludu trombożi fil-vini profondi (DVT, deep vein thrombosis), trombożi fil-vina portali, emboli pulmonari, puplesija iskemika u tromboflebite superficjali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti kollha bit-TEEs tneħħitilhom il-milsa u kellhom mill-inqas fattur ieħor ta' riskju għall-iżvilupp ta' TEE (eż. storja ta' tromboċitożi jew użu fl-istess ħin ta' terapija ta' sostituzzjoni ta' ormoni). L-okkorrenza ta' TEE ma kinitx korrelata ma' livelli elevati ta' Hb. Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament b'luspatercept għandu jitqies kontra r-riskju potenzjali ta' TEEs f'pazjenti b' β -talassemija li tneħħitilhom il-milsa u fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' TEE. Tromboprofilassi skont il-linji gwida kliniċi kurrenti għandha tkun ikkunsidrata f'pazjenti b' β -talassemija f'riskju oghla.

F'pazjenti b'MDS, it-TEEs kienu rrappurtati fi 3.9% (13/335) tal-pazjenti trattati b'luspatercept. It-TEEs irrappurtati kienu jinkludu iskemija ċerebrali u inċident ċerebrovaskulari f'1.2% (4/335) tal-pazjenti. It-TEEs kollha seħħew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju sinifikanti (fibrillazzjoni tal-atriju, puplesija jew insuffiċjenza tal-qalb u mard vaskulari periferali) u ma kinux korrelati ma' livelli elevati ta' Hb, livelli tal-plejtlets jew pressjoni għolja.

Mases tal-emopojezi estramedullari

F'pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni, ġew osservati mases tal-emopojezi estramedullari (EMH) fi 3.2% (10/315) tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept fl-istudju kruċjali u fl-istudju ta' segwitu fit-tul. Is-sintomi ta' kompressjoni tas-sinsla tad-dahar minhabba mases EMH seħħew f'1.9% (6/135) tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni, ġew osservati mases EMH f'6.3% (6/96) tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept fl-istudju kruċjali. Kompressjoni tas-sinsla tad-dahar minhabba mases EMH seħħew f'1% (1/96) tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept. Matul il-parti open-label tal-istudju, ġew osservati mases EMH f'2 pazjenti addizzjonali għal total ta' 8/134 (6%) tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti b'mases EMH jistgħu jesperjenzaw aggravar ta' dawn il-mases u komplikazzjonijiet waqt it-trattament. Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jvarjaw skont il-post anatomiku. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati fil-bidu u waqt it-trattament għal sintomi u sinjali jew kumplikazzjonijiet li jirriżultaw mill-mases EMH, u jiġu ttrattati skont il-linji gwida kliniċi. It-trattament b'luspatercept għandu jitwaqqaf f'każ ta' kumplikazzjonijiet serji minhabba mases EMH.

Żieda fil-pressjoni tad-demmm

Fi studji piviali dwar MDS u β -talassemija, pazjenti ttrattati b'luspatercept kellhom żieda medja fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmm sa 5 mmHg mil-linja bażi (ara sezzjoni 4.8).

Inċidenza oghla ta' pressjoni għolja giet osservata fl-ewwel 12-il xahar ta' trattament f'pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni ttrattati b'luspatercept (ara sezzjoni 4.8).

It-trattament għandu jinbeda biss jekk il-pressjoni tad-demmm tkun ikkontrollata b'mod adegwat. Il-pressjoni tad-demmm għandha tiġi sorveljata qabel kull għoti ta' luspatercept. Id-doża ta' luspatercept tista' tkun teħtieġ aġġustament jew tista' tiġi ttardjata, u l-pazjenti għandhom jiġu ttrattati għall-pressjoni għolja skont il-linji gwida kliniċi attwali (ara Tabella 6 f'sezzjoni 4.2). Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament b'Reblozyl għandu jiġi evalwat mill-ġdid f'każ ta' pressjoni għolja persistenti jew aggravar ta' pressjoni għolja li kienet hemm minn qabel.

Ksur trawmatiku

F'pazjenti b' β -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni, ksur trawmatiku kien osservat f'0.4% (1/223) tal-pazjenti trattati b'luspatercept.

F'pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni, gie osservat ksur trawmatiku fi 8.3% (8/96) tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept. Il-pazjenti għandhom jiġu informati dwar ir-riskju ta' ksur trawmatiku.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sodium

Din il- medikament fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Kontenut ta' polysorbate 80

Din il-medikament fiha 0.1 mg ta' polysorbate 80 f'kull 25 mg/kunjett jew 0.3 mg ta' polysorbate 80 f'kull 75 mg/kunjett li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medikamentali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju kliniku formali ta' interazzjoni. L-użu fl-istess ħin ta' sustanzi kelaturi tal-hadid ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' luspatercept.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal / Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Reblozyl u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża. Qabel ma jinbeda t-trattament b'Reblozyl, għandu jsir test tat-tqala għal nisa li jistgħu jgħorġu tqal u l-kard tal-pazjent għandha tiġi pprovduta.

Tqala

It-trattament b'Reblozyl m'għandux jinbeda jekk il-mara tkun tqila (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx data dwar l-użu ta' Reblozyl f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Reblozyl huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjenta tinqabad tqila, Reblozyl għandu jitwaqqaf.

Treddigh

Mhux magħruf jekk luspatercept jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Luspatercept instab fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-effetti avversi mhux magħrufa ta' luspatercept fi trabi tat-twelid/trabi, għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh waqt it-terapija b'Reblozyl u għal 3 xhur wara l-aħħar doża jew titwaqqafx it-terapija b'Reblozyl, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' luspatercept fuq il-fertilità fil-bnedmin mhux magħruf. Abbażi ta' sejbiet f'animali, luspatercept jista' jikkomprometti l-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Reblozyl għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-kapaċità li tirreagixxi waqt li tkun qed tagħmel dawn l-attivitajiet tista' tkun imnaqqsa minhabba riskji ta' gheja, vertiġni, sturdament jew sinkope (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li joqogħdu attenti sakemm ikunu jafu jekk hemmx xi impatt fuq il-hila tagħhom li jsuqu u jhaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

- *Sindromi majelodisplastici*

L-iktar reazzjonijiet avversi tal-medicina li kienu rrapportati b'mod frekwenti f'pazjenti li rċewu Reblozyl (mill-inqas 15% tal-pazjenti) kienu gheja, dijarea, nawsja, astenja, sturdament, edema periferali u wġiġh fid-dahar. Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 tal-medicina li kienu rrapportati bl-aktar mod komuni (mill-inqas 2% tal-pazjenti) kienu jinkludu avvenimenti ta' pressjoni għolja (12.5%), sinkope (3.6%), dispnea (2.7%), gheja (2.4%) u tromboċitopenija (2.4%). Ir-reazzjonijiet avversi serji tal-medicina li kienu rrapportati bl-aktar mod komuni (mill-inqas 1% tal-pazjenti) kienu infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina (1.8%), dispnea (1.5%) u wġiġh fid-dahar (1.2%).

Astenja, gheja, nawsja, dijarea, pressjoni għolja, dispnea, sturdament u uġiġh ta' ras sehhew aktar ta' spiss matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament.

It-twaqqif tat-trattament minhabba avveniment avvers sehh fi 10.1% tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept. L-aktar raġuni komuni għat-twaqqif fil-grupp tat-trattament b'luspatercept kienet il-progressjoni ta' MDS sottostanti.

Dewmien fl-għoti tad-doża minhabba $Hb \geq 12$ g/dL qabel id-doża sehh f'24.3% tal-pazjenti trattati b'luspatercept.

- *β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni*

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li kienu rrapportati b'mod l-aktar frekwenti f'pazjenti li rċewu Reblozyl (mill-inqas 15% tal-pazjenti) kienu uġiġh ta' ras, uġiġh fl-għadam u artralġja. Ir-reazzjoni avversa ta' Grad ≥ 3 tal-medicina li kienet irrappurtata l-iktar komuni kienet iperuricemija. L-iktar reazzjonijiet avversi serji tal-medicina li kienu rrapportati kienu jinkludu avvenimenti tromboemboliċi ta' trombozi fil-vini profondi, puplesija iskemika, trombozi fil-vina portals u emboliżmu pulmonari (ara sezzjoni 4.4).

Uġiġh fl-għadam, astenja, gheja, sturdament u uġiġh ta' ras sehhew aktar ta' spiss matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament.

It-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjoni avversa sehh fi 2.6% tal-pazjenti trattati b'luspatercept. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif tat-trattament fil-grupp tat-trattament b'luspatercept kienu artralġja, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għadam u wġiġh ta' ras.

- *β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni*

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati l-aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jiehdu Reblozyl (mill-inqas 15% tal-pazjenti) kienu wġiġh fl-għadam, uġiġh ta' ras, artralġja, uġiġh fid-dahar, pressjoni kemxejn għolja u pressjoni għolja. Ir-reazzjoni avversa ta' Grad ≥ 3 irrappurtata l-aktar komuni u l-aktar waħda serja (mill-inqas 2% tal-pazjenti) irrappurtata kienet ksur trawmatiku. Kompresjoni tas-sinsla tad-dahar minhabba masess EMH sehh f'1% tal-pazjenti.

Ugħiġ fl-ghadam, ugħiġ fid-dahar, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, artralġja, ugħiġ ta' ras u pressjoni kemxejn għolja sehhew b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel 3 xhur tat-trattament.

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina ma kinux serji u ma kinux jehtiegu t-twaqqif. It-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjoni avversa sehh fi 3.1% tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, emopojezi estramedullari u artralġja.

Lista tar-reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

L-ogħla frekwenza għal kull reazzjoni avversa li ġiet osservata u rrapportata f'pazjenti fl-istudji piviali dwar l-MDS, u β -talassemija u l-istudju ta' segwitu fit-tul hija muriġja fit-Tabella 7 hawn taht. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u t-terminu preferut. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs, adverse drug reactions) f'pazjenti trattati b'Reblozyl għal MDS u / jew β -talassemija f'erba' studji kruċjali

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu preferut	Frekwenza (il-gradi kollha) għal MDS	Frekwenza (il-gradi kollha) għal β -talassemija
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	bronkite	Komuni	Komuni ^a
	infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina	Komuni hafna	Komuni ^a
	infezzjoni fl-apparat respiratorju	Komuni	
	infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	Komuni	Komuni hafna ^a
	influenza	Komuni	Komuni hafna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	emopojezi estramedullari ^{VI}	Mhux magħrufa ^{VII}	Komuni
	tromboċitopenija	Komuni	
Disturbi fis-sistema immunitarja	sensittività eċċessiva ^{I, VI}	Komuni	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	iperuriċemija	Komuni	Komuni
	deidratazzjoni	Komuni	
	tnaqqis fl-aptit	Komuni	
	żbilanċ fl-elettroliti ^{IX}	Komuni hafna	
Disturbi psikjatriċi	insomnja	Komuni	Komuni hafna ^b
	ansjetà	Komuni	Komuni
	irritabbiltà		Komuni
	stat ta' konfużjoni	Komuni	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu preferut	Frekwenza (il-gradi kollha) għal MDS	Frekwenza (il-gradi kollha) għal β -talassemija
Disturbi fis-sistema nervuża	sturdament	Komuni ħafna	Komuni ħafna
	uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna	Komuni ħafna
	emigranja		Komuni ^b
	kompresjoni tas-sinsla tad-dahar ^{VI}		Komuni
	sinkope/presinkope	Komuni	Komuni ^a
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	vertiġni / vertiġni pożizzjonali	Komuni	Komuni ^a
Disturbi fil-qalb	fibrillazzjoni tal-atrju	Komuni	
	insuffiċjenza tal-qalb	Komuni	
Disturbi vaskulari	pressjoni kemxejn għolja		Komuni ħafna ^b
	pressjoni għolja ^{II, VI}	Komuni ħafna	Komuni ħafna
	takikardija	Komuni	
	avvenimenti tromboemboliċi ^{IV, VI}	Komuni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	sogħla	Komuni ħafna	
	tinfaġ	Komuni	Komuni ^b
	dispnea ^{VIII}	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	uġiġħ addominali	Komuni	Komuni ħafna ^b
	skumdità fl-addome	Komuni	
	dijarea	Komuni ħafna	Komuni ħafna ^a
	nawsja	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	iperidrozi	Komuni	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	uġiġħ fid-dahar	Komuni ħafna	Komuni ħafna
	artralġja ^{VI}	Komuni	Komuni ħafna
	uġiġħ fl-għadam ^{VI}	Komuni	Komuni ħafna
	mijalġja	Komuni	
	dghufija fil-muskoli	Komuni	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	proteinurja		Komuni ^b
	albuminurja		Komuni ^b
	ħsara fil-kliwi ^X	Komuni	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	uġiġħ fis-sider mhux ġej mill-qalb	Komuni	
	mard li jixbah lill-influenza	Komuni	
	għeja	Komuni ħafna	Komuni ħafna ^a
	astenja	Komuni ħafna	Komuni ħafna
	reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ^{III, VI}	Komuni	Komuni
	edema periferali	Komuni ħafna	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu preferut	Frekwenza (il-gradi kollha) għal MDS	Frekwenza (il-gradi kollha) għal β -talassemija
Investigazzjonijiet	żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni	Komuni ^V
	żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni	Komuni ħafna ^V
	żieda fil-bilirubin fid-demm	Komuni	Komuni ħafna ^V
	żieda fil-gamma-glutamyltransferase	Komuni	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	ksur trawmatiku ^{VI}		Komuni ^b

L-erba' studji kruċjali huma ACE-536-MDS-001 (MDS refrattarja jew intolleranti għal ESA), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni) u ACE-536-B-THAL-002 (β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni).

^I Sensittività eċċessiva tinkludi edema fil-kappell tal-ghajn, sensittività eċċessiva għall-medicina, nefha fil-wieċ, edema periorbitali, edema fil-wieċ, angioedema, nefha fix-xoffa, jitfaċċa raxx fil-ġilda minhabba l-medicina.

^{II} Pressjoni għolja tinkludi pressjoni għolja essenzjali, pressjoni għolja u kriżi ipertensiva.

^{III} Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni jinkludu eritema fis-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, nefha fis-sit tal-injezzjoni u raxx fis-sit tal-injezzjoni.

^{IV} TEEs jinkludu trombozi fil-vini profondi, trombozi fil-vina portali, puplesija iskemika u emboliżmu pulmonari.

^V Il-frekwenza hija bbażata fuq valuri tal-laboratorju ta' kwalunkwe grad.

^{VI} Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

^{VII} Irrappurtata biss wara t-tqegħid fis-suq.

^{VIII} Dispnea tinkludi dispnea meta tagħmel sforz fiżiku ACE-536-MDS-002.

^{IX} Żbilanċ fl-elettroliti jinkludi disturbi fil-metaboliżmu tal-ghadam, tal-kalcju, tal-manjesju, u tal-fosfru u kondizzjonijiet ta' bilanċ tal-elettroliti u tal-fluwidu.

^X ADR jinkludi termini simili/miġbura fi gruppi.

^a ADRs osservati fl-istudju dwar β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni ACE-536-B-THAL-001.

^b ADRs osservati fl-istudju dwar β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni ACE-536-B-THAL-002.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ugħ fl-ghadam

Ugħ fl-ghadam kien irrappurtat fi 2.4% tal-pazjenti b'MDS trattati b'luspatercept fejn l-avvenimenti kollha kienu ta' Grad 1-2.

Ugħ fl-ghadam kien irrappurtat f'19.7% tal-pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni trattati b'luspatercept (8.3% ta' daww bil-placebo) fejn il-parti l-kbira tal-avvenimenti (41/44) kienu ta' Grad 1-2, u 3 avvenimenti kienu ta' Grad 3. Wieħed mill-44 avveniment kien serju, u avveniment wieħed wassal għat-twaqqif tat-trattament. Ugħ fl-ghadam kien l-aktar komuni fl-ewwel 3 xhur (16.6%) meta mqabbel max-xhur 4-6 (3.7%).

Ugħ fl-ghadam kien irrappurtat f'36.5% tal-pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni trattati b'luspatercept (6.1% ta' daww bil-placebo), fejn il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti (32/35) kienu ta' Grad 1-2, u 3 avvenimenti ta' Grad 3. L-ebda pazjent ma waqaf minhabba ugħ fl-ghadam.

Artralġja

Artralġja kienet irrappurtata f'7.2% tal-pazjenti b'MDS trattati b'luspatercept li minnhom 0.6% kienu $\geq$ Grad 3.

Artralġja kienet irrappurtata f'19.3% tal-pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni trattati b'luspatercept (11.9% ta' daww bil-placebo) u wasslet għat-twaqqif tat-trattament f'2 pazjenti (0.9%).

Artralġja kienet irrappurtata f'29.2% tal-pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni ttrattati b'luspatercept (14.3% ta' dawk bil-plaċebo), fejn il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti (26/28) kienu ta' Grad 1-2, u 2 avvenimenti ta' Grad 3. L-artralġja wasslet għat-twaqqif tat-trattament f'pazjent 1 (1%).

Pressjoni għolja

Pazjenti b'MDS u b' β -talassemija ttrattati b'luspatercept kellhom zieda medja fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demem sa 5 mmHg mil-linja bazi li ma kinitx osservata f'pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo.

Avvenimenti ta' pressjoni għolja kienu rrappurtati fi 12.5% tal-pazjenti b'MDS ittrattati b'luspatercept (9.2% ta' dawk bil-plaċebo). Avvenimenti ta' pressjoni għolja ta' grad 3 kienu rrappurtati f'25/335 pazjent (7.5%) trattati b'luspatercept (3.9% ta' dawk bil-plaċebo).

Pressjoni għolja kienet irrappuratata f'19.8% tal-pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni ttrattati b'luspatercept (2% ta' dawk bil-plaċebo), Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti (16/19) kienu ta' Grad 1-2 bi 3 avvenimenti ta' Grad 3 (3.1%) f'pazjenti ttrattati b'luspatercept (0% ta' dawk bil-plaċebo). Għet osservata zieda fl-incidenza tal-pressjoni għolja maż-żmien fl-ewwel 8-12-il xahar f'pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni ttrattati b'luspatercept. Ara sezzjoni 4.4.

Pressjoni għolja kienet irrappuratata fi 8.1% tal-pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni ttrattati b'luspatercept (2.8% ta' dawk bil-plaċebo). Ara sezzjoni 4.4. Avvenimenti ta' Grad 3 kienu rrappurtati f'4 pazjenti (1.8%) ittrattati b'luspatercept (0% ta' dawk bil-plaċebo).

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip ta' sensittività eċċessiva kienu jinkludu edema fil-kappell tal-għajn, sensittività eċċessiva għall-medicina, nefha fil-wieċ, edema periorbitali, edema fil-wieċ, angjoedema, nefha fix-xoffa, jitfaċċa raxx fil-ġilda minhabba l-medicina.

Reazzjonijiet tat-tip ta' sensittività eċċessiva kienu rrappurtati f'4.6% tal-pazjenti b'MDS (2.6% ta' dawk bil-plaċebo) fejn l-avvenimenti kollha kienu ta' Grad 1-2 f'pazjenti ttrattati b'luspatercept.

Edema fil-wieċ seħhet fi 3.1% tal-pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni (0% ta' dawk bil-plaċebo).

Reazzjonijiet tat-tip ta' sensittività eċċessiva kienu rrappurtati f'4.5% tal-pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni ttrattati b'luspatercept (1.8% ta' dawk bil-plaċebo) fejn l-avvenimenti kollha kienu ta' Grad 1-2. Is-sensittività eċċessiva wasslet għat-twaqqif tat-trattament f'pazjent wieħed (0.4%).

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu jinkludu eritema fis-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, nefha fis-sit tal-injezzjoni u raxx fis-sit tal-injezzjoni.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu rrappurtati fi 3.6% tal-pazjenti b'MDS.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu rrappurtati fi 2.2% tal-pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni (1.8% ta' dawk bil-plaċebo) fejn l-avvenimenti kollha kienu ta' Grad 1 u l-ebda minnhom ma wassal għat-twaqqif.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu rrappurtati f'5.2% tal-pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni (0% ta' dawk bil-plaċebo) fejn l-avvenimenti kollha kienu ta' Grad 1 u l-ebda minnhom ma wassal għat-twaqqif.

Avvenimenti tromboembolici

It-TEEs kienu jinkludu trombozi fil-vini profondi, trombozi fil-vina portali, puplesija iskemika u embolizmu pulmonari.

It-TEEs kienu rrapportati fi 3.9% tal-pazjenti b'MDS (3.9% ta' dawk bil-plaċebo). TEEs irrappurtati kienu jinkludu iskemija ċerebrali u incident ċerebrovaskulari f'1.2% tal-pazjenti. It-TEEs kollha sehhew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju sinifikanti (fibrillazzjoni tal-atriju, puplesija jew insuffiċjenza tal-qalb u mard vaskulari periferali) u ma kinux korrelatati ma' livell oġġla ta' Hb, il-livelli tal-plejtlets jew pressjoni għolja. Ara sezzjoni 4.4.

It-TEEs sehhew fi 3.6% tal-pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni li kienu qed jirċievu luspatercept (0.9% ta' dawk bil-plaċebo).

TEE (tromboflebite superfiċjali) sehhew f'0.7% tal-pazjenti fil-fażi open-label tal-istudju piviali f'pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni.

It-TEEs kollha kienu rrapportati f'pazjenti li kienet tneħħitilhom il-milsa u li kellhom mill-inqas fattur wieħed ieħor ta' riskju. Ara sezzjoni 4.4.

Mases tal-emopojezi estramedullari

Mases EMH sehhew f'10/315 (3.2%) pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni li kienu qed jieħdu luspatercept (0% ta' dawk bil-plaċebo). Hames avvenimenti kienu ta' Grad 1-2, 4 avvenimenti kienu ta' Grad 3, u avveniment wieħed kien ta' Grad 4. Tliet pazjenti waqfu minhabba mases EMH. Ara sezzjoni 4.4.

Mases EMH sehhew f'6/96 (6.3%) pazjent b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni li kienu qed jieħdu luspatercept (2% ta' dawk bil-plaċebo). Il-biċċa l-kbira (5/6) kienu ta' Grad 2 u 1 kien ta' Grad 1. Pazjent wieħed waqaf minhabba mases EMH. Matul il-parti open-label tal-istudju, ġew osservati mases EMH f'2 pazjenti addizzjonali għal total ta' 8/134 (6%) tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira (7/8) kienu ta' Grad 1-2 u setgħu jiġu mmaniġġjati bi prattika klinika standard. F'6/8 pazjenti, luspatercept tkompla wara l-bidu ta' avveniment. Ara sezzjoni 4.4.

Il-mases EMH jistgħu jseħhu wkoll wara trattament estiż b'luspatercept (jiġifieri wara 96 ġimgħa).

Kompressjoni tas-sinsla tad-dahar

Kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew sintomi minhabba mases EMH sehhew f'6/315 (1.9%) tal-pazjenti b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni li kienu qed jieħdu luspatercept (0% ta' dawk bil-plaċebo). Erba' pazjenti waqfu mit-trattament minhabba sintomi ta' Grad ≥ 3 ta' kompressjoni tas-sinsla tad-dahar.

Kompressjoni tas-sinsla tad-dahar minhabba mases EMH sehhew f'1/96 (1%) pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni bi storja ta' mases EMH li kien qed jirċievu luspatercept (0% ta' dawk bil-plaċebo). Dan il-pazjent waqqaf it-trattament minhabba kompressjoni tas-sinsla tad-dahar ta' Grad 4. Ara sezzjoni 4.4.

Ksur trawmatiku

Ksur trawmatiku sehhew f'pazjent 1 (0.4%) b' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni li kien qed jieħdu luspatercept (0% ta' dawk bil-plaċebo).

Ksur trawmatiku sehhew fi 8 (8.3%) pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni li kienu qed jieħdu luspatercept (2% ta' dawk bil-plaċebo), b'avvenimenti ta' Grad ≥ 3 rrapportati għal 4 pazjenti (4.2%) ittrattati b'luspatercept u f'pazjent 1 (2%) li kien qed jieħdu plaċebo.

Immunogeniċità

Fi studji kliniċi dwar MDS, analiżi ta' 395 pazjent b'MDS li ġew ittrattati b'luspatercept u li setgħu jiġu evalwati għall-preżenza ta' antikorpi kontra luspatercept uriet li 36 (9.1%) pazjent

b'MDS irriżultatw pożittivi għal antikorpi kontra luspatercept li kienu ġejjin mit-trattament, inkluż 18-il (4.6%) pazjent b'MDS li kellhom antikorpi newtralizzanti kontra luspatercept.

Fi studji kliniċi dwar β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni u mhux dipendenti mit-trasfużjoni, analiżi ta' 380 pazjent b' β -talassemija li li ġew ittrattati b'lušpatercept u li setgħu jiġu evalwati għall-preżenza ta' antikorpi kontra luspatercept urew li 7 (1.84%) pazjenti rriżultatw pożittivi għall-antikorpi kontra luspatercept li kienu ġejjin mit-trattament, inklużi 5 (1.3%) pazjenti b' li kellhom antikorpi newtralizzanti kontra luspatercept.

Il-konċentrazzjoni ta' luspatercept fis-serum kellha tendenza li tonqos fil-preżenza ta' antikorpi kontra luspatercept. Ma kien hemm l-ebda reazzjoni severa u sistemika ta' sensittività eċċessiva rrappurtata f'pazjenti b'antikorpi kontra luspatercept. Ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni bejn reazzjonijiet tat-tip ta' sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni u l-preżenza ta' antikorpi kontra luspatercept. Pazjenti b'antikorpi kontra luspatercept li kienu ġejjin mit-trattament kellhom probabbiltà aktar li rrappurtaw avveniment avvers serju ġej mit-trattament (69.4% [25/36] għal pazjenti pożittivi għal antikorpi kontra luspatercept vs. 45.7% [164/359] għal pazjenti negattivi għal antikorpi kontra luspatercept) jew avveniment avvers ta' Grad 3 jew 4 li ġej mit-trattament (77.8% [28/36] għal pazjenti pożittivi għal antikorpi kontra luspatercept vs. 56.8% [204/359] għal pazjenti negattivi għal antikorpi kontra luspatercept) meta mqabbla ma' pazjenti mingħajr antikorpi kontra luspatercept fil-ġabra ta' pazjenti b'MDS TD.

Popolazzjoni speċjali oħra

Pazjenti b'MDS mingħajr sideroblast biċ-ċrieki (RS-)

Pazjenti RS- għandhom probabbiltà akbar li jkollhom avvenimenti avversi serji, avvenimenti avversi ta' Grad 5 ġejjin mit-trattament, avvenimenti avversi li jwasslu għat-twaqqif tal-medicina jew tnaqqis fid-doża meta mqabbla ma' pazjenti b'sideroblasti biċ-ċrieki (RS+). Fl-istudju ACE-536-MDS-002, pazjenti RS- urew inċidenza oghla ta' xi reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti RS+ fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Meta tqabblu s-sottogruppi ta' RS fil-grupp ta' luspatercept, astenja, nawsja, rimettar, dispnea, sogħla, avvenimenti tromboemboliċi, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, u trombocitopenija seħħew b'mod aktar frekwenti fis-sottogrupp ta' RS-.

Pazjenti b'MDS bi stat ta' mutazzjoni SF3B1 li m'għaddietx minn mutazzjoni

Pazjenti bi stat ta' mutazzjoni SF3B1 li m'għaddietx minn mutazzjoni x'aktarx li jkollhom avvenimenti avversi ta' Grad 3 jew 4 ġejjin mit-trattament, avvenimenti avversi serji, avvenimenti avversi ta' Grad 5 ġejjin mit-trattament, avvenimenti avversi li jwasslu għat-twaqqif tal-medicina, tnaqqis fid-doża kif ukoll twaqqif temporanju tad-doża meta mqabbla ma' pazjenti bi stat ta' mutazzjoni SF3B1 li għaddiet minn mutazzjoni. Reazzjonijiet avversi magħrufa ta' luspatercept bi frekwenza $\geq 3\%$ oghla fil-grupp ta' luspatercept fis-sottogrupp ta' SF3B1 li m'għaddietx minn mutazzjoni kienu jinkludu rimettar, dispnea, u pressjoni għolja.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva b'lušpatercept tista' tikkawża żieda fil-valuri ta' Hb 'il fuq mil-livell mixtieq. Fil-każ ta' doża eċċessiva, it-trattament b'lušpatercept għandu jiġi pospost sakemm l-Hb tkun ≤ 11 g/dL.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet antianemiċi, preparazzjonijiet antianemiċi oħra, Kodiċi ATC: B03XA06.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Luspatercept, sustanza ta' maturazzjoni tal-eritrojdi, huwa proteina rikombinanti tal-fużjoni li tehel ma' ligands magħżula minn superfamilji tal-fattur tat-tkabbir trasformanti β (TGF- β , transforming growth factor- β). Billi jehel ma' ligands endoġeni speċifiċi (eż. GDF-11, activin B) luspatercept jinibixxi s-senjalazzjoni Smad2/3, li tirriżulta f' maturazzjoni ta' eritrojdi permezz ta' espansjoni u differenzazzjoni ta' prekursori ta' eritrojdi fi stadju tardiv (normoblasti) fil-mudullun, u b'hekk terġa' tiġi stabbilita eritropojesi effettiva. Is-senjalazzjoni Smad2/3 hija għolja b'mod anormali f'mudelli ta' mard ikkaratterizzati minn eritropojeżi ineffettiva, jiġifieri MDS u β -talassemija, u fil-mudullun ta' pazjenti b'MDS.

Mutazzjonijiet somatiċi f'pazjenti b'MDS

Luspatercept wera benefiċċju kliniku u favorabbiltà fuq epoetin alfa f'ħafna mutazzjonijiet ġenomiċi li jiġu osservati b'mod frekwenti f'MDS b'riskju aktar baxx bl-eċċezzjoni ta' mutazzjonijiet tal-gene CBL.

Effikaċja klinika u sigurtà

• *Sindromi majelodisplastiki*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' luspatercept ġew evalwati fi studju open-label ta' Fażi 3 multicentru, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv COMMANDS (ACE-536-MDS-002) li qabbel luspatercept *versus* epoetin alfa f'pazjenti b'anemija minħabba MDS ta' riskju baxx ħafna, baxx jew intermedju skont is-Sistema ta' Punteġġ Pronjostiku Internazzjonali-Riveduta (IPSS-R, International Prognostic Scoring System-Revised) jew b'neoplażmu majelodisplastiku/ majeloproliferattiv b'sideroblasti biċ-ċrieki u tromboċitozi (MDS/MPN RS-T) f'pazjenti li qatt ma ħadu ESA qabel (b'livelli endoġeni ta' sEPO ta' < 500 U/L) li jkunu jehtieġu trasfużjonijiet ta' ċelluli tad-demm ħomor. Għal eligibilità, il-pazjenti kien jehtieġ li kellhom 2 sa 6 unitajiet ta' RBC/8 ġimghat ikkonfermati għal minimu ta' 8 ġimghat immedjatement qabel l-għażla każwali. Pazjenti b'MDS b'deletion 5q (del5q) ġew esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti ġew trattati għal tal-anqas 24 ġimgha, ħlief jekk il-pazjent kellu tossiċitajiet mhux aċċettabbli, waqqaf il-kunsens jew issodisfa kwalunkwe kriterju ieħor għat-twaqqif tat-trattament. It-trattament tkompla aktar minn 24 ġimgha f'każ ta' benefiċċju kliniku (iddefinit bħala tnaqqis fit-trasfużjonijiet ta' ≥ 2 unitajiet ta' pRBC/8 ġimghat meta mqabbel mal-linja bażi) u n-nuqqas ta' progressjoni tal-marda. Abbażi tar-riżultati ta' dawn il-valutazzjonijiet, il-pazjenti jew twaqqfu mit-trattament u daħlu fil-Perjodu ta' Segwitu Wara t-Trattament (Post-Treatment Follow-up Period) jew komplew it-trattament open-label (b'luspatercept jew epoetin alfa) sakemm il-kriterji li ssemmew fuq komplew jiġu ssodisfati jew sakemm il-pazjent kellu tossiċitajiet mhux aċċettabbli, waqqaf il-kunsens, jew issodisfa kriterji oħra għat-twaqqif tat-trattament.

Total ta' 363 pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu luspatercept (N = 182) jew epoetin alfa (N = 181) taht il-ġilda bid-doża ta' 1 mg/kg kull 3 ġimghat jew bid-doża ta' 450 U/kg kull ġimgha, rispettivament. L-għażla każwali giet stratifikata permezz tal-piż tat-trasfużjoni ta' RBCs, l-istat RS, u l-livell ta' erythropoietin endoġenu fis-serum (sEPO) fil-linja bażi. Għal luspatercept thallew isiru żewġ židiet fil-livell tad-doża (għal 1.33 mg/kg u għal 1.75 mg/kg). Id-doži inżammu u sussegwentement tnaqqsu għal reazzjonijiet avversi, tnaqqsu jekk l-emoglobina żdiedet b' ≥ 2 g/dL miċ-ċiklu ta' qabel, u nżammu jekk l-emoglobina ta' qabel id-

doża kienet ≥ 12 g/dL. Il-pazjenti kollha rċievew l-aqwa kura ta' appoġġ, li kienet tinkludi trasfużjonijiet ta' RBC, l-użu ta' terapiji b'antibijotiċi, antivirali u antifungali, u appoġġ nutrizzjonali kif meħtieġ. BSC għal dan l-istudju eskluda l-użu ta' ESAs lil hinn mit-trattament tal-istudju. Il-karatteristiċi tal-marda l-aktar importanti fil-linja bażi f'pazjenti b'MDS f'ACE-536-MDS-002 qed jintwerew f'Tabella 8.

Tabella 8: Demografika u karatterisitici tal-marda fil-linja bażi f'pazjenti b'MDS f'ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Demografika		
Età^a (snin)		
Medjan (min, mass)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Kategoriji tal-età, n (%)		
≤ 64 sena	27 (14.8)	25 (13.8)
65-74 sena	68 (37.4)	66 (36.5)
≥ 75	87 (47.8)	90 (49.7)
Sess, n (%)		
Raġel	109 (59.9)	92 (50.8)
Mara	73 (40.1)	89 (49.2)
Razza, n (%)		
Asjatiċi	19 (10.4)	25 (13.8)
Suwed	2 (1.1)	0
Bojod	146 (80.2)	143 (79)
Mhux miġbura jew irrappurtata	15 (8.2)	13 (7.2)
Karatteristiċi tal-Marda		
Hb (g/dL), n (%)^b		
Medjan (min, mass)	7.80 (4.7, 9.2)	7.80 (4.5, 10.2)
Żmien mid-dijanjosji oriġinali ta' MDS (xhur)^c		
Medjan	7.97	5.13
Kategoriji ta' EPO (U/L) fis-serum, n (%)^d		
≤ 200	145 (79.7)	144 (79.6)
> 200	37 (20.3)	37 (20.4)
Medjan tal-EPO fis-serum	77.245	85.370
Ferritin fis-serum (µg/L)		
Medjan (min, mass)	623.00 (12.4, 3170.0)	650.00 (39.4, 6960.5)
Piż tat-trasfużjoni fil-linja bażi / 8 ġimghat^e (unitajiet ta' pRBC), n (%)		
< 4 unitajiet	118 (64.8)	111 (61.3)
≥ 4 unitajiet	64 (35.2)	70 (38.7)
Klassifikazzjoni ta' MDS WHO 2016 fil-linja bażi, 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)
Nieqes	0	1 (0.6)

	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
Kategorija tar-riskju tal-klassifikazzjoni IPSS-R, n (%)		
Baxx hafna	16 (8.8)	17 (9.4)
Baxx	130 (71.4)	133 (73.5)
Intermedju	34 (18.7)	29 (16.0)
Oħrajn / nieqes	2 (1.1)	2 (1.1)
Stat tas-sideroblasti biċ-ċrieki (skont il-kriterji tal-WHO), n (%)		
RS+	133 (73.1)	130 (71.8)
RS-	49 (26.9)	50 (27.6)
Nieqes	0	1 (0.6)
Stat ta' mutazzjoni SF3B1, n (%)		
B'mutazzjoni	114 (62.6)	101 (55.8)
Mingħajr mutazzjoni	65 (35.7)	72 (39.8)
Nieqes	3 (1.6)	8 (4.4)

Hb = emoglobina; IPSS-R = Sistema ta' Punteġġ Pronjostiku Internazzjonali-Riveduta; MDS-SLD = MDS b'displasja f'tip ta' ċellula tad-demem wahda; MDS-MLD = MDS b'displasja f'diversi tipi ta' ċelluli tad-demem; MDS-RS-SLD = MDS b'sideroblasti biċ-ċrieki b'displasja f'tip ta' ċellula tad-demem wahda; MDS-RS-MLD = MDS b'sideroblasti biċ-ċrieki b'displasja f'diversi tipi ta' ċelluli tad-demem; MDS/MPN-RS-T = neoplażmi majelodisplatiċi/majeloproliferattivi b'sideroblasti biċ-ċrieki u tromboċitozi; RS+ = b'sideroblasti biċ-ċrieki; RS- = mingħajr sideroblasti biċ-ċrieki; SF3B1 = Mutazzjoni f'MDS b'Fattur ta' Splajsjar 3B Sottounità 1A
^a L-età ġiet ikkalkulata abbażi tad-data meta ġie ffirmat il-kunsens infurmat.

^b Wara li ġiet applikata r-regola tal-14/3 ijiem (jistgħu jintużaw biss valuri ta' Hb li jitkejlu tal-anqas 14-il jum wara trasfużjoni hliet jekk ikun hemm trasfużjoni oħra fi żmien 3 ijiem wara l-istima tal-Hb. Jekk isseħħ trasfużjoni fi żmien 3 ijiem wara li ssir l-istima ta' Hb, se jintuża dak il-valur ta' Hb minkejja li jkun < 14-il jum wara t-trasfużjoni ta' qabel), il-valur tal-Hb fil-linja bażi (l-effikaċja) jiġi ddefinit bhala l-aktar valur ta' Hb baxx mil-laboratorju ċentrali jew lokali, jew Hb qabel it-trasfużjoni minn rekords ta' trasfużjonijiet li kien fi żmien il-35 jum qabel l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju, jekk kien disponibbli.

^c In-numru ta' xhur mid-data tad-dijanjosi oriġinali sad-data tal-kunsens infurmat.

^d L-EPO fil-linja bażi kien iddefinit bhala l-ogħla valur tal-EPO fi żmien il-35 jum qabel l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju.

^e Miġbur fuq perjodu ta' 8 ġimgħat qabel l-ghazla każwali.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mqassra hawn taht.

Tabella 9: Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'MDS f'ACE-536-MDS-002

Punt Aħhari	Luspatercept (N = 182)	Epoetin alfa (N = 181)
<i>Punt aħhari primarju</i>		
• RBC-TI għal 12-il ġimgħa b'żieda konkurrenti assoċjata medja fl-Hb ≥ 1.5 g/dL (Ġimgħat 1-24)		
Numru ta' pazjenti li rrispondew (rata ta' rispons %) (CI ta' 95%)	110 (60.4) (52.9, 67.6)	63 (34.8) (27.9, 42.2)
Differenza fir-Riskju Komuni (CI ta' 95%) ^a	25.4 (15.8, 35.0)	
Valur p	< 0.0001	
Proporzjon tal-Probabbiltà (CI ta' 95%) ^a	3.1 (2.0, 4.8)	

Punti ahharin sekondarji		
• HI-E tal-IWG ≥ 8 ġimghat (Ġimghat 1-24) ^b		
Numru ta’ pazjenti li rrispondew (rata ta’ rispons %) (CI ta’ 95%)	135 (74.2) (67.2, 80.4)	96 (53.0) (45.5, 60.5)
Differenza fir-Riskju Komuni (CI ta’ 95%) ^a	21.5 (12.2, 30.7)	
Valur p	< 0.0001	
Proporzjon tal-Probabbiltà (CI ta’ 95%) ^a	2.8 (1.8, 4.5)	
• RBC-TI għal 24 ġimgha (Ġimghat 1-24)		
Numru ta’ pazjenti li rrispondew (rata ta’ rispons %) (CI ta’ 95%)	87 (47.8) (40.4, 55.3)	56 (30.9) (24.3, 38.2)
Differenza fir-Riskju Komuni (CI ta’ 95%) ^a	16.3 (7.1, 25.4)	
Valur p	0.0003	
Proporzjon tal-Probabbiltà (CI ta’ 95%) ^a	2.3 (1.4, 3.7)	
• RBC-TI għal ≥ 24 ġimgha (Ġimghat 1-48)		
Numru ta’ pazjenti li rrispondew (rata ta’ rispons %) (CI ta’ 95%)	163 99 (60.7) (52.8, 68.3)	167 66 (39.5) (32.1, 47.4)
Differenza fir-Riskju Komuni (CI ta’ 95%) ^a	20.7 (10.8, 30.6)	
Valur p	p < 0.0001 ^c	
Proporzjon tal-Probabbiltà (CI ta’ 95%) ^a	2.6 (1.6, 4.3)	

Hb = emoglobina; RBC = trasfużjoni ta' ċelluli homor

^a Ibbażat fuq it-test CMH stratifikat skont il-piż tat-trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi (< 4, ≥ 4 unitajiet pRBC), stat ta' RS (RS+, RS-) u l-livell sEPO (≤ 200, > 200 U/L). Il-valur p huwa ppreżentat fuq naha waħda.

^b HI-E = titjib ematoloġiku – eritrojde. Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-kriterji ta' HI-E skont il-kriterji tal-2006 tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali (IWG, International Working Group) sostnut fuq perjodu ta' 56 jum konsekuttiv matul il-perjodu indikat tat-trattament. Għal pazjenti b'piż tat-trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi ta' ≥ 4 unitajiet/8 ġimghat, HI-E ġie definit bħala tnaqqis fit-trasfużjoni ta' RBC ta' mill-inqas 4 unitajiet/8 ġimghat. Għal pazjenti b'piż tat-trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi ta' < 4 unitajiet/8 ġimghat, HI-E ġie definit bħala zieda medja fl-Hb ta' ≥ 1.5 g/dL għal 8 ġimghat fin-nuqqas ta' trasfużjonijiet ta' RBC.

^c Valur p nominali

L-effett tat-trattament b'luspaterecept fuq RBC-TI ≥ 12-il ġimgha u zieda fl-Hb ta' ≥ 1.5 g/dL kienu oġhla mill-epoetin alfa fis-sottogruppi kollha klinikament rilevanti tad-demografika u l-parti l-kbira tal-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi, hlief għall-pazjenti mingħajr sideroblasti biċ-ċrieki, fejn l-effett tat-trattament ta' luspaterecept kien kumparabbli għal epoetin alfa.

• *Sindromi majelodisplastiki f'pazjenti refrattarji jew intolleranti għal ESA*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' luspaterecept ġew evalwati fi studju ta' Fażi 3 multicentriku, double-blind, ikkontrollat bil-placebo li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, MEDALIST (ACE-536-MDS-001), f'pazjenti adulti b'anemija li jkunu jeħtieġu trasfużjonijiet ta' RBC (≥ 2 unitajiet/8 ġimghat) minhabba MDS ta' riskju baxx hafna, baxx jew intermedju b'sideroblasti biċ-ċrieki skont IPSS-R (≥ 15%). Pazjenti b'MDS del5q jew mingħajr sideroblasti biċ-ċrieki (RS-) ma kinux inkluzi fl-istudju. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jew ikunu rċievu trattament minn qabel b'ESA b'rispons inadegwat, li ma jkunux eliġibbli għall-ESAs (determinati li x'aktarx ma jirrispondux għat-trattament b'ESA bl-eritropojetina (EPO) fis-serum > 200 U/L), jew huma intolleranti għat-trattament b'ESA.

Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ġew ittrattati għal 24 ġimgha, imbagħad komplew it-trattament jekk kienu wrew benefiċċju kliniku u nuqqas ta' progressjoni tal-marda. L-istudju ma kienx blinded għall-analiżijiet meta l-pazjenti kollha kienu rċewew mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament jew waqqfu t-trattament.

Total ta' 229 pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu luspatercept 1 mg/kg (N = 153) jew placebo (N = 76) taht il-ġilda kull 3 ġimghat. Total ta' 128 (83.7%) u 68 (89.5%) pazjenti li ngħataw luspatercept u placebo rispettivament temmew 24 ġimgha ta' trattament. Total ta' 78 (51%) u 12 (15.8%) tal-pazjenti li ngħataw luspatercept u placebo rispettivament temmew 48 ġimgha ta' trattament. It-titrizzjoni tad-doża sa 1.75 mg/kg kienet permessa. Id-doża setgħet tiġi ttardjata jew titnaqqas skont il-livell tal-Hb. Il-pazjenti kollha kienu eliġibbli biex jirċievu l-aqwa kura ta' appoġġ (BSC, best supportive care), li kienet tinkludi trasfużjonijiet ta' RBC, sustanzi kelaturi tal-ħadid, l-użu ta' terapija b'antibijotiċi, antivirali u antifungali, u appoġġ nutrizzjonali, kif meħtieġ. Il-karatteristiċi ewlenin tal-marda fil-linja bażi f'pazjenti b'MDS fl-istudju ACE-536-MDS-001 huma murija f'Tabella 10.

Tabella 10: Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ta' pazjenti b'MDS b' < 5% blasts tal-mudullun fl-istudju ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Demografika		
Età^a (snin)		
Medjan (min, mass)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Kategoriji tal-età, n (%)		
≤ 64 sena	29 (19.0)	16 (21.1)
65-74 sena	72 (47.1)	29 (38.2)
≥ 75	52 (34.0)	31 (40.8)
Sess, n (%)		
Raġel	94 (61.4)	50 (65.8)
Mara	59 (38.6)	26 (34.2)
Razza, n (%)		
Suwed	1 (0.7)	0 (0.0)
Bojod	107 (69.9)	51 (67.1)
Mhux miġbura jew irrappurtata	44 (28.8)	24 (31.6)
Ohrajn	1 (0.7)	1 (1.3)

	Luspatercept (N = 153)	Plaċebo (N = 76)
Il-karatteristiċi tal-marda		
Kategoriji ta' EPO fis-serum (U/L)^b, n (%)		
< 200	88 (57.5)	50 (65.8)
200 sa 500	43 (28.1)	15 (19.7)
> 500	21 (13.7)	11 (14.5)
Nieqes	1 (0.7)	0
Ferritin fis-serum (µg/L)		
Medjan (min, mass)	1089.2 (64, 5968)	1122.1 (165, 5849)
Kategorija tar-riskju tal-klassifikazzjoni IPSS-R, n (%)		
Baxx hafna	18 (11.8)	6 (7.9)
Baxx	109 (71.2)	57 (75.0)
Intermedju	25 (16.3)	13 (17.1)
Oħrajn	1 (0.7)	0
Piż tat-trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi / 8 ġimghat^c, n (%)		
≥ 6 unitajiet	66 (43.1)	33 (43.4)
≥ 6 u < 8 unitajiet	35 (22.9)	15 (20.2)
≥ 8 u < 12-il unità	24 (15.7)	17 (22.4)
≥ 12-il unità	7 (4.6)	1 (1.3)
< 6 unitajiet	87 (56.9)	43 (56.6)
≥ 4 u < 6 unitajiet	41 (26.8)	23 (30.3)
< 4 unitajiet	46 (30.1)	20 (26.3)
Hb^d (g/dL)		
Medjan (min, mass)	7.6 (6, 10)	7.6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
B'mutazzjoni	149 (92.2)	65 (85.5)
Minghajr mutazzjoni	12 (7.8)	10 (13.2)
Nieqes	0	1 (1.3)

EPO = eritropojetina; Hb = emoglobina; IPSS-R = Sistema ta' Punteġġ Pronjostiku Internazzjonali – Riveduta

^a L-età kienet ikkalkulata abbażi tad-data meta gie ffirmat il-kunsens infurmat.

^b L-EPO fil-linja bażi kienet iddefinita bhala l-oghla valur tal-EPO fi żmien 35 jum mill-ewwel doża tal-medicina tal-istudju.

^c Miġbur fuq perjodu ta' 16-il ġimgha qabel l-għażla b'mod każwali.

^d L-Hb fil-linja bażi giet definita bhala l-aħħar valur imkejjet fi jew qabel id-data tal-ewwel doża tal-prodott ta' investigazzjoni (IP). Wara li giet applikata r-regola 14/3 ijiem, l-Hb fil-linja bażi giet definita bhala l-aktar valur ta' Hb baxx li kien fi żmien 35 jum fi jew qabel l-ewwel doża ta' IP.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mqassra hawn taħt.

Tabella 11: Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'MDS fl-istudju ACE-536-MDS-001

Punt Aħhari	Luspatercept (N = 153)	Plaċebo (N = 76)
<i>Punt aħhari primarju</i>		
• RBC-TI ≥ 8 ġimghat (Ġimghat 1-24) Numru ta' pazjenti li rrispondew (rata ta' rispons %)	58 (37.9)	10 (13.2)
• Differenza fir-riskju komuni fir-rata ta' rispons (CI ta' 95%)	24.56 (14.48, 34.64)	
Proporzjon tal-probabbiltà (CI ta' 95%) ^a	5.065 (2.278, 11.259)	
Valur-p ^a	< 0.0001	

Punt Ahhari	Luspatercept (N = 153)	Plaċebo (N = 76)
Punti ahharin sekondarji		
• RBC-TI ≥ 12-il ġimgha (Ġimghat 1-24) Numru ta' pazjenti li rrispondew (rata ta' rispons %)	43 (28.1)	6 (7.9)
• Differenza fir-riskju komuni fir-rata ta' rispons (CI ta' 95%)	20.00 (10.92, 29.08)	
Proporzjon tal-probabbiltà (CI ta' 95%) ^a	5.071 (2.002, 12.844)	
Valur-p ^a	0.0002	
• RBC-TI ≥ 12-il ġimgha (Ġimghat 1-48) Numru ta pazjenti li rrispondew (rata ta' rispons %) ^b	51 (33.3)	9 (11.8)
• Differenza fir-riskju komuni fir-rata ta' rispons (CI ta' 95%)	21.37 (11.23, 31.51)	
Proporzjon tal-probabbiltà (CI ta' 95%) ^a	4.045 (1.827, 8.956)	
Valur-p ^a	0.0003	
Frekwenza ta' avveniment ta' trasfużjoni^c		
• Ġimghat 1-24 Rata ta' trasfużjoni ta' intervall (95% CI)	6.26 (5.56, 7.05)	9.20 (7.98, 10.60)
Riskju relattiv vs. plaċebo	0.68 (0.58, 0.80)	
• Ġimghat 25-48 Rata ta' trasfużjoni ta' intervall (95% CI)	6.27 (5.47, 7.19)	8.72 (7.40, 10.28)
Riskju relattiv vs. plaċebo	0.72 (0.60, 0.86)	
RBC Unitajiet ta' trasfużjoni^c		
• Ġimghat 1-24 Piż tat-trasfużjoni fil-linja bażi < 6 unitajiet/8 ġimghat Medja ta' LS (SE) CI ta' 95% għal Medja ta' LS	7.2 (0.58) 6.0, 8.3	12.8 (0.82) 11.1, 14.4
Differenza fil-medja ta' LS (SE) (luspatercept vs. plaċebo) CI ta' 95% għad-differenza fil-medja ta' LS	-5.6 (1.01) -7.6, -3.6	
Piż tat-trasfużjoni fil-linja bażi ≥ 6 unitajiet/8 ġimghat Medja ta' LS (SE) CI ta' 95% għal medja ta' LS	18.9(0.93) 17.1, 20.8	23.7(1.32) 21.1, 26.4
Differenza fil-medja ta' LS (SE) (luspatercept vs. plaċebo) CI ta' 95% għad-differenza fil-medja ta' LS	-4.8 (1.62) -8.0, -1.6	

Punt Ahhari	Luspatercept (N = 153)	Plaċebo (N = 76)
• Ġimghat 25-48 Piz tat-trasfużjoni fil-linja bażi < 6 unitajiet/8 ġimghat Medja ta' LS (SE) CI ta' 95% għal medja ta' LS	7.5 (0.57) 6.3, 8.6	11.8(0.82) 10.1, 13.4
Differenza fil-medja ta' LS (SE) (luspatercept vs. plaċebo) CI ta' 95% għad-differenza fil-medja ta' LS	-4.3 (1.00) -6.3, -2.3	
Piz tat-trasfużjoni fil-linja bażi ≥ 6 unitajiet/8 ġimghat Medja ta' LS (SE) CI ta' 95% għal medja ta' LS	19.6(1.13) 17.4, 21.9	22.9(1.60) 19.7, 26.0
Differenza fil-medja ta' LS (SE) (luspatercept vs. plaċebo) CI ta' 95% għad-differenza fil-medja ta' LS	-3.3(1.96) -7.1, 0.6	

RBC-TI: Indipendenti mit-Trasfużjoni ta' RBC; CI: intervall ta' kunfidenza (confidence interval);

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a Test ta' CMH stratifikat għall-piz tat-trasfużjonijiet fil-linja bażi medju (≥ 6 unitajiet vs. < 6 unitajiet kull 8 ġimghat), u puntegg IPSS-R fil-linja bażi (baxx hafna jew baxx vs. intermedju).

^b Wara l-viżta għall-valutazzjoni tal-marda fil-Ġimgha 25, pazjenti li ma kinux għadhom jidderivaw benefiċċju waqqfu t-terapija; f'it pazjenti li ngħataw plaċebo kkontribwew *data* għal evalwazzjoni fil-punt ta' żmien aktar tard meta mqabbla ma' luspatercept (N = 12 vs. N = 78 rispettivament).

^c Analizi post-hoc permezz ta' imputazzjoni fil-linja bażi.

Effett tat-trattament favur luspatercept kontra plaċebo ġie osservat fil-biċċa l-kbira tas-sottogruppi li ġew analizzati permezz ta' indipendenza mit-trasfużjonijiet ≥ 12-il ġimgha (matul ġimgha 1 sa ġimgha 24), inklużi pazjenti b'livell EPO endoġenu fil-linja bażi għoli (200-500 U/L) (23.3% vs. 0%, analiżi esplorattiva).

Għall-grupp b'piz tat-trasfużjonijiet ta' ≥ 8 unitajiet/8 ġimghat hija disponibbli biss *data* limitata. Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati f'pazjenti b'piz tat-trasfużjonijiet ta' > 12-il unità/8 ġimghat.

Sejbiet esploratorji

Tabella 12: Riżultati tal-effikaċja esploratorja f'pazjenti b'MDS fl-istudju ACE-536-MDS-001

Punt tat-tmiem	Luspatercept (N = 153)	Plaċebo (N = 76)
mHI-E^a		
• Ġimghat 1-24 Numru ta' pazjenti li rrispondew (rata ta' rispons %) (CI ta' 95%)	81 (52.9) (44.72, 61.05)	9 (11.8) (5.56, 21.29)
Tnaqqis tat-trasfużjoni ta' RBC ta' 4 unitajiet/8 ġimghat, n (%)	52/107 (48.6)	8/56 (14.3)
Żieda medja fl-Hb ta' ≥ 1.5 g/dL għal 8 ġimghat, n (%)	29/46 (63.0)	1/20 (5.0)
• Ġimghat 1-48 Numru ta' pazjenti li rrispondew (rata ta' rispons %) (CI ta' 95%)	90 (58.8) (50.59, 66.71)	13 (17.1) (9.43, 27.47)
Tnaqqis fit-trasfużjoni ta' RBC ta' 4 unitajiet/8 ġimghat, n (%)	58/107 (54.2)	12/56 (21.4)
Żieda medja fl-Hb ta' ≥ 1.5 g/dL għal 8 ġimghat, n (%)	32/46 (69.6)	1/20 (5.0)

Punt tat-tmiem	Luspatercept (N = 153)	Plaċebo (N = 76)
Bidla medja mil-linja bażi fil-ferritin fis-serum b'imputazzjoni skont il-linja bażi (popolazzjoni ITT)		
Bidla medja mil-linja bażi fil-medjan ta' ferritin fis-serum b'medja tul Ġimghat 9 sa 24 (µg/L) ^b Medja ta' LS (SE)	9.9 (47.09)	190.0 (60.30)
95% CI għal Medja ta' LS	-82.9, 102.7	71.2, 308.8
Tqabbil tat-trattament (luspatercept vs. plaċebo) ^c		
Differenza fil-medja ta' LS (SE)	-180.1 (65.81)	
95% CI għad-differenza fil-medja ta' LS	-309.8, -50.4	

Hb = emoglobina

^a mHI-E = titjib ematologiku modifikat – eritrojde (modified haematological improvement – erythroid). Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-kriterji ta' HI-E skont il-kriterji tal-2006 tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali (IWG, International Working Group) sostnut fuq perjodu ta' 56 jum konsekuttiv matul il-perjodu indikat tat-trattament. Għal pazjenti b'piż tat-trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi ta' ≥ 4 unitajiet/8 ġimghat, mHI-E ġie definit bħala tnaqqis fit-trasfużjoni ta' RBC ta' mill-inqas 4 unitajiet/8 ġimghat. Għal pazjenti b'piż tat-trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi ta' < 4 unitajiet/8 ġimghat, mHI-E ġie definit bħala żieda medja fl-Hb ta' ≥ 1.5 g/dL għal 8 ġimghat fin-nuqqas ta' trasfużjonijiet ta' RBC.

^b Jekk pazjent ma kellux valur ta' ferritin fis-serum fi hdan l-intervall ta' wara l-linja bażi denominat, il-ferritin fis-serum jiġi imputat mill-valur tal-linja bażi.

^c Intużat analiżi ta' kovarjanza biex titqabbel id-differenza fit-trattament bejn il-gruppi (inkluż valur p nominali), bil-bidla fil-ferritin fis-serum bħala l-varjabbli dipendenti, il-grupp ta' trattament (żewġ livelli) bħala fattur, u l-valur ta' ferritin fis-serum fil-linja bażi bħala kovarjati, stratifikati skont ir-rekwiżit ta' trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi medju (≥ 6 unitajiet vs. < 6 unitajiet ta' RBC kull 8 ġimghat), u IPSS-R fil-linja bażi (baxx hafna jew baxx vs. intermedju).

It-tul medjan tal-itwal perjodu Indipendenti mit-Trasfużjoni ta' RBC (RBC-TI) fost dawk li rrispondew fil-grupp tat-trattament b'luspatercept kien ta' 30.6 ġimghat.

Total ta' 62.1% (36/58) ta' dawk li rrispondew għal luspatercept u li kisbu RBC-TI ta' ≥ 8 ġimghat minn Ġimghat 1-24 kellhom 2 episodji jew aktar ta' RBC-TI fil-hin tal-analiżi.

- *β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' luspatercept ġew evalwati fi studju ta' Fażi 3 multiċentriku, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), f'pazjenti adulti b'anemija assoċjata ma' β -talassemija dipendenti mit-trasfużjoni li teħtieġ trasfużjonijiet ta' RBC (6-20 unità ta' RBC/24 ġimgha) minghajr perjodu minghajr trasfużjoni ta' > 35 jum matul dak il-perjodu.

Pazjenti kemm fil-grupp ta' luspatercept kif ukoll fil-grupp tal-plaċebo ġew ittrattati għal mill-inqas 48 u sa 96 ġimgha. Wara l-unblinding, il-pazjenti li ngħataw il-plaċebo setgħu jaqsmu għall-grupp ta' luspatercept.

Total ta' 336 pazjent adult intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu luspatercept 1 mg/kg (N = 224) jew plaċebo (N = 112) taht il-ġilda kull 3 ġimghat. It-titrizzjoni tad-doża għal 1.25 mg/kg kienet permessa. Id-doża setgħet tiġi ttardjata jew imnaqqsa skont il-livell ta' Hb. Il-pazjenti kollha kienu eliġibbli biex jirċievu BSC, li kienet tinkludi trasfużjonijiet ta' RBC, sustanzi kelaturi tal-ħadid, l-użu ta' terapija b'antibjotiċi, antivirali u antifungali, u appoġġ nutrizzjonali, kif meħtieġ. L-istudju eskluđa pazjenti b'Hb S/ β -talassemija jew alfa (α)-talassemija jew li kellhom ħsara kbira fl-organi (mard tal-fwied, mard tal-qalb, mard tal-pulmun, insuffiċjenza tal-kliewi). Pazjenti li kellhom DVT jew puplesija reċenti jew użu reċenti ta' ESA, terapija b'immunosuppressant jew bil-hydroxyurea wkoll kienu esklużi. Il-karatteristiċi ewlenin tal-marda fil-linja bażi f'pazjenti b' β -talassemija fl-istudju ACE-536-B-THAL-001 huma murija f'Tabella 13.

Tabella 13: Id-demografika u l-karatterisitiċi tal-marda fil-linja bażi ta' pazjenti b'β-talassemija dipendenti mit-trasfużjoni fl-istudju ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Plaċebo (N = 112)
Demografika		
Età (snin) Medjan (min, mass)	30.0 (18, 66)	30.0 (18, 59)
Kategoriji tal-età, n (%)		
≤ 32	129 (57.6)	63 (56.3)
> 32 sa ≤ 50	78 (34.8)	44 (39.3)
> 50	17 (7.6)	5 (4.5)
Sess, n (%)		
Raġel	92 (41.1)	49 (43.8)
Mara	132 (58.9)	63 (56.3)
Razza, n (%)		
Asjatiċi	81 (36.2)	36 (32.1)
Suwed	1 (0.4)	0
Bojod	122 (54.5)	60 (53.6)
Mhux miġbura jew irrappurtata	5 (2.2)	5 (4.5)
Oħrajn	15 (6.7)	11 (9.8)
Il-karatterisitiċi tal-marda		
Limitu tal-livell ta' Hb qabel it-trasfużjoni^a, prova ta' 12-il ġimgha (g/dL) Medjan (min, mass)	9.30 (4.6, 11.4)	9.14 (6.2, 11.5)
Il-piż tat-trasfużjoni fil-linja bażi 12-il ġimgha Medjan (min, mass) (unitajiet/12-il ġimgha) (Ġimgha -12 sa Jum 1)	6.12 (3.0, 14.0)	6.27 (3.0, 12.0)
Gruppi skont il-mutazzjoni tal-gene tal-β-talassemija, n (%)		
β0/β0	68 (30.4)	35 (31.3)
Mhux β0/β0	155 (69.2)	77 (68.8)
Nieqes ^b	1 (0.4)	0

^a Il-limitu tal-livell ta' qabel it-trasfużjoni ta' 12-il ġimgha ġie definit bħala l-medja tal-valuri kollha ddokumentati ta' Hb qabel it-trasfużjoni għal pazjent matul it-12-il ġimgha qabel il-Jum 1 ta' Ċiklu 1.

^b Il-kategorija "Nieqes" tinkludi pazjenti fil-popolazzjoni li ma kellhom l-ebda riżultat għall-parametru elenkat.

L-istudju ma kienx blinded għall-analizijiet meta l-pazjenti kollha kienu rċiew mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament jew waqfu t-trattament.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mqassra hawn taht.

Tabella 14: Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'β-talassemija dipendenti mit-trasfużjoni fl-istudju ACE-536-B-THAL-001

Punt Aħhari	Luspatercept (N = 224)	Plaċebo (N = 112)
<i>Punt aħhari primarju</i>		
Tnaqqis ta' ≥ 33% mil-linja bażi fil-piż tat-trasfużjoni ta' RBC bi tnaqqis ta' mill-inqas 2 unitajiet għal 12-il ġimgha konsekuttiva meta mqabbel mal-intervall ta' 12-il ġimgha qabel it-trattament		
Ġimghat 13-24	47 (21.0)	5 (4.5)
Differenza fil-proporzjonijiet (CI ta' 95%) ^a	16,5 (10.0; 23.1)	
valur-p ^b	< 0.0001	

Punt Ahhari	Luspatercept (N = 224)	Plaċebo (N = 112)
<i>Punti ahharin sekondarji</i>		
Ġimghat 37-48	44 (19.6)	4 (3.6)
Differenza fil-proporzjonijiet (CI ta' 95%) ^a	16.1 (9.8, 22.3)	
Valur-p ^b	< 0.0001	
Tnaqqis ta' ≥ 50% mil-linja bażi fil-piż tat-trasfużjoni ta' RBC bi tnaqqis ta' mill-inqas 2 unitajiet għal 12-il ġimgha konsekuttiva meta mqabbel mal-intervall ta' 12-il ġimgha qabel it-trattament		
Ġimghat 13-24	16 (7.1)	2 (1.8)
Differenza fil-proporzjonijiet (CI ta' 95%) ^a	5.4 (1.2, 9.5)	
Valur-p ^b	0.0402	
Ġimghat 37-48	23 (10.3)	1 (0.9)
Differenza fil-proporzjonijiet (CI ta' 95%) ^a	9.4 (5.0, 13.7)	
Valur-p ^b	0.0017	

CI: intervall ta' kunfidenza.

^a Differenza fil-proporzjonijiet (luspatercept + BSC - plaċebo + BSC) u CIs ta' 95% stmati mit-test eżatt bla kundizzjoni.

^b Valur-p mit-test Cochran Mantel-Haenszel stratifikat skont ir-regjun ġeografiku.

Sejbiet esploratorji

Tabella 15: Riżultati tal-effikaċja esploratorji f'pazjenti b'β-talassemija dipendenti mit-trasfużjoni fl-istudju ACE-536-B-THAL-001

Punt tat-tmiem	Luspatercept (N = 224)	Plaċebo (N = 112)
Tnaqqis ta' ≥ 33% mil-linja bażi fil-piż tat-trasfużjoni ta' RBC bi tnaqqis ta' mill-inqas 2 unitajiet għal 12-il ġimgha konsekuttiva meta mqabbel mal-intervall ta' 12-il ġimgha qabel it-trattament		
Kwalunkwe 12-il ġimgha konsekuttiva*	173 (77.2)	39 (34.8)
Differenza fil-proporzjonijiet (95% CI) ^a	42.4 (31.5, 52.5)	
Kwalunkwe 24 ġimgha konsekuttiva*	116 (51.8)	3 (2.7)
Differenza fil-proporzjonijiet (CI ta' 95%) ^a	49.1 (41.3, 56.2)	
Tnaqqis ta' ≥ 50% mil-linja bażi fil-piż tat-trasfużjoni ta' RBC bi tnaqqis ta' mill-inqas żewġ unitajiet għal 12-il ġimgha konsekuttiva meta mqabbel mal-intervall ta' 12-il ġimgha qabel it-trattament		
Kwalunkwe 12-il ġimgha konsekuttiva*	112 (50.0)	9 (8.0)
Differenza fil-proporzjonijiet (CI ta' 95%) ^a	42.0 (32.7, 49.9)	
Kwalunkwe 24 ġimgha konsekuttiva*	53 (23.7)	1 (0.9)
Differenza fil-proporzjonijiet (CI ta' 95%) ^a	22.8 (16.5, 29.1)	

Punt tat-tmiem	Luspatercept (N = 224)	Plaċebo (N = 112)
Bidla fil-medja tal-inqas kwadri (LS) mil-linja bażi fil-piż tat-trasfużjoni (unitajiet RBC/48 ġimgha)		
Ġimghat 1 sa Ġimgha 48		
Medja ta' LS	-4.69	+1.17
Medja ta' LS tad-differenza (luspatercept-plaċebo) (95% CI) ^b	-5.86 (-7.04, -4.68)	
Ġimghat 49 sa Ġimgha 96		
Medja ta' LS	-5.43	+1.80
Medja ta' LS tad-differenza (luspatercept-plaċebo) (95% CI) ^b	-7.23 (-13.84, -0.62)	

ANCOVA = analiżi ta' kovarianza; CI: intervall ta' kunfidenza.

^a Differenza fil-proporzjonijiet (luspatercept + BSC - plaċebo + BSC) u CIs ta' 95% stmati mit-test eżatt bla kundizzjoni.

^b L-istimi huma bbażati fuq il-mudell ANCOVA bir-reġjuni ġeografiċi u l-piż tat-trasfużjoni fil-linja bażi bhala kovarjati.

* Il-pazjenti fuq il-plaċebo huma assessjati sa qabel jaqsmu għal luspatercept. Għall-analiżi kontinwa fi kwalunkwe 12 / 24 ġimgha konsekuttiva, il-fergħa ta' trattament b' luspatercept ma tinkludix pazjenti fuq il-plaċebo li qasmu għal luspatercept.

Tnaqqis fil-livelli medji ta' ferritin fis-serum ġie osservat mil-linja bażi fil-grupp ta' luspatercept meta mqabbel ma' żieda fil-grupp tal-plaċebo f' Ġimgha 48 (-235.56 µg/L vs. +107.03 µg/L), li rriżulta f' differenza medja tal-inqas kwadri fit-trattament ta' -342.59 µg/L (CI ta' 95%: -498.30, -186.87).

Total ta' 85% (147/173) ta' daww li rrispondew għal luspatercept li kisbu tal-inqas tnaqqis ta' 33% fil-piż tat-trasfużjonijiet matul kwalunkwe intervall konsekuttiv ta' 12-il ġimgha kisbu żewġ episodji jew aktar ta' rispons meta saret l-analiżi.

β-talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' luspatercept ġew evalwati fi studju mulicentriku ta' Fażi 2 li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, u kkontrollat bil-plaċebo BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) f' pazjenti adulti b' anemija assoċjata ma' β-talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni (koncentrazzjoni ta' Hb ≤ 10 g/dL).

Total ta' 145 pazjent adult li rċevew trasfużjonijiet ta' RBC (0-5 unitajiet ta' RBC fil-perjodu ta' 24 ġimgha qabel l-għażla każwali), b'livell ta' Hb fil-linja bażi ta' ≤ 10 g/dL (definit bhala medja ta' mill-inqas 2 kejl tal-Hb b' ≥ 1 ġimgha bejniethom 4 ġimghat qabel l-għażla każwali) ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu luspatercept (N = 96) jew plaċebo (N = 49) taht il-ġilda kull 3 ġimghat. Il-pazjenti ġew stratifikati fl-għażla każwali skont il-livell tagħhom ta' Hb fil-linja bażi u l-eżitu rappurtat mill-pazjent (PRO, patient-reported outcome) tal-β-talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni (NTDT, non-transfusion-dependent β-talassemija; NTDT-PRO) tal-punteġġ tad-dominju ta' kull ġimgha tal-Għeja/Dgħufija (T/W, Tiredness/Weakness). It-titrazzjoni tad-doża għal 1.25 mg/kg kienet permessa. Id-doża setgħet tigi ttardjata jew imnaqqsa skont il-livell ta' Hb. B'kollox, 53% tal-pazjenti li ħadu luspatercept (N = 51) u 92% tal-pazjenti li ħadu plaċebo (N = 45) kellhom id-doża tagħhom mizjuda għal 1.25 mg/kg fil-perjodu ta' trattament ta' 48 ġimgha. Fost il-pazjenti li kienu qed jieħdu luspatercept, 96% kienu esposti għal 6 xhur jew aktar u 86% kienu esposti għal 12-il xahar jew aktar. Total ta' 89 (92.7%) pazjent li kienu qed jieħdu luspatercept u 35 (71.4%) pazjent li kienu qed jieħdu plaċebo temmew 48 ġimgha ta' trattament.

Il-pazjenti kollha kienu eliġibbli biex jirċievu BSC, li kienet tinkludi trasfużjonijiet ta' RBC, sustanzi kelaturi tal-ħadid, l-użu ta' terapija b'antibijotiċi, antivirali, u antifungali, u appoġġ nutrizzjonali, kif meħtieġ. It-trattament fl-istess ħin għall-anemija bi trasfużjonijiet tad-demm kien permess, fuq għażla tat-tabib, għal livelli baxxi ta' emoglobina, sintomi assoċjati mal-anemija (eż. kompromess emodinamiku jew pulmonari li jeħtieġ trattament) jew

komorbiditajiet. L-istudju eskluda pazjenti b'Hb S/ β -talassemija jew alfa (α)-talassemija jew li kellhom hsara kbira fl-organi (mard tal-fwied, mard tal-qalb, mard tal-pulmun, insufficjenza tal-kliwi), epatite C jew B attiva, jew HIV. Pazjenti li kellhom DVT jew puplesija reċenti jew użu reċenti ta' ESA, terapija b'immunosuppressant jew bil-hydroxyurea, jew kronikament fuq antikoagulanti jew bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata wkoll kienu esklużi. F'dan l-istudju kien inkluz biss numru limitat ta' pazjenti b'komorbiditajiet assoċjati ma' anemija sottostanti bħal pressjoni għolja pulmonari, mard tal-fwied u tal-kliwi, u dijabete.

Il-karatteristiċi tal-marda ewlenin fil-linja bażi fil-popolazzjoni b'Intenzjoni li Tigi Ttrattata (ITT, Intention-To-Treat) b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni fl-istudju ACE-536-B-THAL-002 huma murija f'Tabella 16.

Tabella 16: Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ta' pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni fl-istudju ACE-536-B-THAL-002

	Popolazzjoni ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Plaċebo (N = 49)
Demografika		
Età (snin) Medjan (min, mass)	39.5 (18, 71)	41 (19, 66)
Sess, n (%) Raġel Mara	40 (41.7) 56 (58.3)	23 (46.9) 26 (53.1)
Razza, n (%) Asjatiċi Bojod Oħrajn	31 (32.3) 59 (61.5) 6 (6.3)	13 (26.5) 28 (57.1) 8 (16.3)
Karatteristiċi tal-marda		
Dijanjsi ta' β-talassemija, n (%) β -talassemija HbE/ β -talassemija β -talassemija flimkien ma' α -talassemija	63 (65.6) 28 (29.2) 5 (5.2)	34 (69.4) 11 (22.4) 4 (8.2)
Livell ta' Hb fil-linja bażi^a (g/dL) Medjan (min, mass)	8.2 (5.3, 10.1)	8.1 (5.7, 10.1)
Pazjenti bil-kategorija medja tal-livell ta' Hb fil-linja bażi^a (g/dL), n (%) < 8.5	55 (57.3)	29 (59.2)
Punteġġ tad-dominju NTDT-PRO T/W fil-linja bażi^b, n (%) Medjan (min, mass)	4.3 (0, 9.5)	4.1 (0.4, 9.5)
Kategorija tal-punteġġ tad-dominju NTDT-PRO T/W fil-linja bażi^b, n ≥ 3	66 (68.8)	35 (71.4)
Piż tat-trasfużjoni fil-linja bażi (unitajiet/24 ġimgħa) Medjan (min, mass)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Tneħħija tal-milsa, n (%) Iva	34 (35.4)	26 (53.1)
MRI LIC (mg/g dw)^c, n Medjan (min, mass)	95 3.9 (0.8, 39.9)	47 4.1 (0.7, 28.7)

	Popolazzjoni ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Plaċebo (N = 49)
MRI volum tal-milsa (cm³), n Medjan (min, mass)	60 879.9 (276.1, 2419.0)	22 1077.0 (276.5, 2243.0)
Użu ta' ICT fil-linja bażi, n (%)	28 (29.2)	16 (32.7)
Ferritin fis-serum fil-linja bażi (µg/L)^d Medjan (min, mass)	456.5(30.0, 3528.0)	360.0(40.0, 2265.0)

Hb = emoglobina; HbE = emoglobina E; ICT = Terapija b'Kelazzjoni tal-Hadid; LIC = konċentrazzjoni ta' hadid fil-fwied; max = massimu; min = minimu; MRI = immaġni b'reżonanza manjetika; NTDT-PRO T/W = eżitu rrappurtat mill-pazjent tal-β-talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni tal-punteġġ tad-dominju tal-gheja u d-dghufija;

^a Medja ta' mill-inqas 2 valuri ta' Hb mil-laboratorju ċentrali matul il-perjodu ta' skrinjar ta' 28 jum.

^b Il-linja bażi hija ddefinita bħala l-medja tal-punteġġ tad-dominju NTDT-PRO T/W mhux nieqes tul is-7 ijiem qabel Doża 1 Jum 1.

^c Il-valur tal-LIC kien jew il-valur miġbur mill-Formola tar-Rapport tal-Każ elettronika (eCRF, electronic Case Report Form) jew il-valur idderivat mill-parametru T2*, R2*, jew R2 skont liema tekniki u software ntużaw biex tinkiseb l-LIC bl-MRI.

^d Il-medja tal-ferritin fis-serum fil-linja bażi giet ikkalkulata matul l-24 ġimgha fi jew qabel Doża 1 Jum 1. L-ICT fil-linja bażi giet ikkalkulata matul l-24 ġimgha fi jew qabel Doża 1 Jum 1.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mqassra hawn taht.

Tabella 17: Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'β-talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni fl-istudju ACE-536-B-THAL-002

	Popolazzjoni ITT	
Punt Aħhari	Luspatercept (N = 96)	Plaċebo (N = 49)
Punt aħhari primarju Żieda mil-linja bażi ta' ≥ 1 g/dL fl-Hb medja fuq intervall kontinwu ta' 12-il ġimgha (fin-nuqqas ta' trasfużjonijiet)		
• Ġimghat 13-24 Rata ta' rispons ^a , n [(%) (95% CI)] ^b	74 [(77.1) (67.4, 85.0)]	0.0 [(0.0) (0.0, 7.3)]
valur p ^c	< 0.0001	

CI = intervall ta' kunfidenza; Hb = emoglobina

^a Iddefinita bħala l-ghadd ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 1 g/dL fl-Hb fin-nuqqas ta' trasfużjoni ta' RBC meta mqabbla mal-linja bażi (jiġifieri l-medja ta' kejl ta' ≥ 2 Hb b'≥ 1 ġimgha bejn kull kejl fi żmien 4 ġimghat qabel Doża 1 Jum 1).

^b Il-95% CI għar-rata ta' rispons (%) gie stmat bit-test eżatt ta' Clopper-Pearson.

^c Il-proporzjon tal-probabbiltà (luspatercept vs. plaċebo) b'95% CI u l-valur-p ġew stmati bit-test CMH stratifikat skont il-kategorija ta' Hb fil-linja bażi (< 8.5 vs. ≥ 8.5 g/dL) u l-kategorija tal-punteġġ tad-dominju NTDT-PRO T/W fil-linja bażi (≥ 3 vs. < 3) iddefiniti fl-ghazla każwali bħala kovarjati.

Nota: Il-pazjenti b'Hb nieqsa fil-Ġimghat 13-24 kienu kklassifikati bħala li ma kellhomx rispons fl-analiżi.

Total ta' 77.1% tal-pazjenti ttrattati b'luspatercept kisbu żieda mil-linja bażi ta' ≥ 1 g/dL f'Hb medja fuq intervall kontinwu ta' 12-il ġimgha (fin-nuqqas tat-trasfużjonijiet) (Ġimghat 13-24). Dan l-effett inżamm f'57.3% tal-pazjenti li laħqu Ġimgha 144 tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

• *Sindromi majelodisplastici*

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Reblozyl f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fis-sindromi majelodisplastici (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

- *β -talassemija*

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Reblozyl f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika ta' età akbar minn 6 snin f' β -talassemija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'voluntiera u pazjenti f'saħħithom, luspatercept jiġi assorbit bil-mod wara l-ġħoti taħt il-ġilda, bis- C_{max} fis-serum ta' spiss osservat madwar 7 ijiem wara d-doża fil-livelli kollha tad-doża. Analizi farmakokinetika (PK) tal-popolazzjoni tissuggerixxi li l-assorbiment ta' luspatercept fiċ-ċirkolazzjoni huwa lineari matul il-medda ta' doži studjati, u l-assorbiment mhuwiex affettwat b'mod sinifikanti mis-sit tal-injezzjoni taħt il-ġilda (parti ta' fuq tad-driegħ, koxxa jew addome). Il-varjabbiltà fl-AUC bejn l-individwi kienet bejn wieħed u ieħor 37% kemm f'pazjenti b' β -talassemija kif ukoll f'dawk b'MDS.

Distribuzzjoni

Fid-doži rrakkomandati, il-volum apparenti ġeometriku medju ta' distribuzzjoni kien 9.56 L għal pazjenti b'MDS u 7.26 L għal pazjenti b' β -talassemija. Il-volum żgħir ta' distribuzzjoni jindika li luspatercept huwa limitat primarjament għall-fluwidi ekstraċellulari, konsistenti mal-massa molekulari kbira tiegħu.

Bijotrasformazzjoni

Luspatercept huwa mistenni li jiġi katabolizzat f'acidi amminiċi permezz ta' proċess ta' degradazzjoni ġenerali tal-proteina.

Eliminazzjoni

Luspatercept mhuwiex mistenni li jiġi eliminat fl-awrina minħabba l-massa molekulari kbira tiegħu li hija oghla mil-limitu ta' esklużjoni tad-daqs tal-filtrazzjoni glomerulari. Fid-doži rrakkomandati, it-tneħħija totali apparenti ġeometrika medja kienet ta' 0.47 L/jiem għal pazjenti b'MDS u ta' 0.44 L/jum għal β -talassemija. Il-half-lives ġeometriċi medji fis-serum kienu ta' bejn wieħed u ieħor 14.1 jum għall-pazjenti b'MDS u 11-il jum għall-pazjenti b' β -talassemija.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Iż-żieda fis- C_{max} u l-AUC ta' luspatercept fis-serum hija bejn wieħed u ieħor proporzjonali għal żidiet fid-doża minn 0.125 sa 1.75 mg/kg. It-tneħħija ta' luspatercept kienet indipendenti mid-doża jew mill-hin.

Meta jingħata kull tliet ġimghat, il-konċentrazzjoni ta' luspatercept fis-serum tilhaq l-istat fiss wara 3 doži, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' madwar 1.5.

Rispons għall-Hb

F'pazjenti li rċievu < 4 unitajiet ta' trasfużjoni ta' RBC fi żmien 8 ġimghat qabel l-istudju, Hb żdiedet fi żmien 7 ijiem mill-bidu tat-trattament u ż-żieda kkorrelatat mal-hin biex jintlaħaq is- C_{max} ta' luspatercept. L-akbar żieda medja ta' Hb ġiet osservata wara l-ewwel doża, b'żidiet addizzjonali iżgħar osservati wara doži sussegwenti. Il-livelli ta' Hb irritornaw għall-valur tal-linja bażi madwar 6 sa 8 ġimghat mill-aħħar doża (0.6 sa 1.75 mg/kg). Iż-żieda tal-esponiment fis-serum ta' luspatercept (AUC) kienet assoċjata ma' żieda ikbar ta' Hb f'pazjenti b'MDS refrattarju jew intolleranti għal ESA jew β -talassemija.

F'pazjenti b' β -talassemija mhux dipendenti mit-trasfużjoni li kellhom piż tat-trasfużjoni fil-linja bażi ta' 0 sa 5 unitajiet fi żmien 24 ġimgħa, iż-żieda fl-esponiment ta' luspatercept fis-serum (AUC fuq medja ta' ħin) kienet assoċjata ma' probabbiltà akbar li wiehed jikseb zieda f'Hb (≥ 1 g/dL jew ≥ 1.5 g/dL) u perjodu ta' żmien itwal ta' dawn iż-żidiet fl-Hb. Il-koncentrazzjoni ta' luspatercept fis-serum li tikseb 50% tal-effett stimulatorju massimu fuq il-produzzjoni ta' Hb kienet stmata li hija 7.6 μ g/mL.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Analizi PK tal-popolazzjoni għal luspatercept kienet tinkludi pazjenti b'età li tvarja minn 27 sa 95 u 18 sa 71 sena għal pazjenti b'MDS u b' β -talassemija, rispettivament, b'età medjana ta' 72.5 sena għal pazjenti b'MDS u ta' 33 sena għal pazjenti b' β -talassemija. Ma nstabet l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-AUC jew fit-tneħħija bejn gruppi ta' età f'pazjenti b'MDS (≤ 64 , 65-74, u ≥ 75 sena) jew f'pazjenti b' β -talassemija (18 sa 71 sena).

Indeboliment tal-fwied

Analizi PK tal-popolazzjoni għal luspatercept kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (BIL, ALT, u AST $\leq$ ULN; N = 62 għal pazjenti b' β -talassemija u N = 311 għal pazjenti b'MDS), indeboliment ħafif tal-fwied (BIL $> 1 - 1.5 \times$ ULN, u ALT jew AST $>$ ULN; N = 89 għal pazjenti b' β -talassemija u N = 126 għal pazjenti b'MDS), indeboliment moderat tal-fwied (BIL $> 1.5 - 3 \times$ ULN, kwalunkwe ALT jew AST; N = 157 għal pazjenti b' β -talassemija u N = 32 għal pazjenti b'MDS), jew indeboliment sever tal-fwied (BIL $> 3 \times$ ULN, kwalunkwe ALT jew AST; N = 73 għal pazjenti b' β -talassemija u N = 1 għal pazjenti b'MDS) kif definit mill-kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer dwar disfunzjoni tal-fwied. Effetti tal-kategoriji tal-funzjoni tal-fwied, zieda fl-enzimi tal-fwied (ALT jew AST, sa $3 \times$ ULN) u BIL totali elevata (4 – 246 μ mol/L) fuq it-tneħħija ta' luspatercept ma ġewx osservati. Ma nstabet l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-medja tas- C_{max} u tal-AUC fl-istat fiss bejn gruppi ta' funzjoni tal-fwied. Id-*data* PK mhix biżżejjed għal pazjenti b'enzimi tal-fwied (ALT jew AST) $\geq 3 \times$ ULN. M'hemm l-ebda *data* PK disponibbli għal pazjenti b'cirrozi tal-fwied (Child-Pugh Klassijiet A, B u C) għax ma twettaq l-ebda studju ddedikat.

Indeboliment tal-kliewi

Analizi PK tal-popolazzjoni għal luspatercept kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (eGFR individwali ≥ 90 mL/min; N = 302 għal pazjenti b' β -talassemija u N = 169 għal pazjenti b'MDS), indeboliment ħafif tal-kliewi (eGFR individwali 60 sa 89 mL/min; N = 74 għal pazjenti b' β -talassemija u N = 204 għal pazjenti b'MDS), jew indeboliment moderat tal-kliewi (eGFR individwali 30 sa 59 mL/min; N = 4 għal pazjenti b' β -talassemija u N = 88 għal pazjenti b'MDS) kif iddefinit bil-formola tal-Modifika tad-Dieta fil-Mard tal-Kliewi (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*). L-esponiment għal luspatercept fl-istat fiss fis-serum (AUC) kien 24% sa 41% oghla f'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. *Data* PK mhijiex biżżejjed għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR individwali < 30 mL/min) jew marda tal-kliewi fl-aħħar stadju.

Fatturi intrinsiċi oħra

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni li ġejjin m'għandhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-AUC jew it-tneħħija ta' luspatercept: sess u razza (Ażjatiċi vs. Bojod).

Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq it-tneħħija ta' luspatercept: livell ta' eritropojetina fis-serum (2.4 – 1 680 U/L għal pazjenti b' β -talassemija u 7.80 – 2 920 U/L għal pazjenti b'MDS), piż tat-trasfużjoni ta' RBC (0 – 43.4 unitajiet/24 ġimgħa), sideroblasti biċ-ċrieki ta' MDS, ġenotip β -talassemija ($\beta 0/\beta 0$ vs. mhux $\beta 0/\beta 0$) u tneħħija tal-milsa.

Il-volum tad-distribuzzjoni u t-tneħħija ta' luspatercept żdiedu b'zieda fil-piż tal-ġisem (33 – 124 kg), li jsostni l-iskeda ta' għoti tad-doża abbażi tal-piż tal-ġisem.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn doża waħda u doži ripetuti

Wara l-ġhoti ripetut ta' luspatercept fil-firien, it-tossiċitajiet kienu jinkludu: glomerulonefrite membranoproliferattiva; kongestjoni, nekrozi u/jew mineralizzazzjoni tal-glandoli adrenali; vakwulazzjoni u nekrozi epatoċellulari; mineralizzazzjoni tal-istonku glandulari; u tnaqqis fil-piżijiet tal-qalb u tal-pulmun mingħajr sejbiet istoloġiċi assoċjati. Ġiet innutata osservazzjoni klinika ta' riġlejn/saqajn ta' wara minfuħin f'diversi studji fuq firien u fniek (inklużi studji ta' tossiċità f'età żgħira u fuq is-sistema riproduttiva). F'far wieħed ta' età żgħira, din ikkorrelatat istopatoloġikament ma' formazzjoni ta' għadam ġdid, fibrozi, u infjammazzjoni. Il-glomerulonefrite membranoproliferattiva kienet ukoll osservata fix-xadini. Tossiċitajiet addizzjonali fix-xadini kienu jinkludu: degenerazzjoni vaskulari u infiltrati infjammatorji fil-choroid plexus.

Għall-istudju ta' tossiċità ta' 6 xhur, l-itwal studju fix-xadini, il-livell ta' ebda effett avvers osservat (NOAEL, no-observed-adverse-effect level) kien ta' 0.3 mg/kg (0.3 darbiet l-esponiment kliniku b'1.75 mg/kg kull 3 ġimgħat). NOAEL ma ġiex identifikat fil-firien u l-livell tal-inqas effett avvers osservat (LOAEL, lowest-observed-adverse-effect level) fl-istudju ta' 3 xhur fil-firien kien ta' 1 mg/kg (0.9 darbiet l-esponiment kliniku b'1.75 mg/kg kull 3 ġimgħat).

Karċinoġenesi u mutaġenesi

Ma twettqu la studji dwar il-karċinoġeniċità u lanqas dwar il-mutaġeniċità b'luspatercept. Tumuri malinni ematoloġiċi ġew osservati fi 3 minn 44 far eżaminat fil-grupp tal-ogħla doża (10 mg/kg) fl-istudju definittiv tat-tossiċità f'età żgħira. L-okkorrenza ta' dawn it-tumuri f'annimali żgħar mhix tas-soltu u r-relazzjoni mat-terapija b'luspatercept ma tistax tiġi eskluża. Bid-doża ta' 10 mg/kg, li fiha ġew osservati t-tumuri, l-esponiment jirrappreżenta multiplu ta' esponiment ta' madwar 4 darbiet l-esponiment stmat b'doża klinika ta' 1.75 mg/kg kull tliet ġimgħat.

Ebda leżjonijiet proliferattivi jew pre-neoplastiċi oħra, attribwibbli għal luspatercept, ma ġew osservati fi kwalunkwe speċi fi studji oħra mhux kliniċi dwar is-sigurtà li twettqu b'luspatercept, inkluż l-istudju ta' 6 xhur fix-xadini.

Fertilità

Fi studju tal-fertilità fil-firien, l-ġhoti ta' luspatercept lil firien nisa b'doži ogħla mid-doża l-iktar għolja rakkomandata attwalment fil-bnedmin naqqas l-għadd medju ta' corpora lutea, impjantazzjonijiet u embrijuni vijabbli. Ma ġew osservati l-ebda effetti bhal dawn meta l-esponiment fl-annimali kien ta' 1.5 darbiet l-esponiment kliniku. L-effetti fuq il-fertilità fil-firien nisa kienu reversibbli wara perjodu ta' rkupru ta' 14-il ġimgħa.

L-ġhoti ta' luspatercept lil firien irġiel b'doži ogħla mid-doża l-iktar għolja rakkomandata attwalment fil-bnedmin ma kellu l-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi maskili jew fuq il-hila tagħhom li jitgħammru u jipproduċu embrijuni vijabbli. L-ogħla doża ttestjata fil-firien irġiel tat esponiment ta' madwar 7 darbiet l-esponiment kliniku.

Żvilupp embrijofetali (EFD, embryo-foetal development)

Studji dwar it-tossikoloġija fl-iżvilupp embrijofetali (studji ta' sejba tal-firxa tad-doża u studji definittivi) saru fuq firien u fniek tqal. Fl-istudji definittivi, doži sa 30 mg/kg jew 40 mg/kg kull ġimgħa ngħataw darbtejn matul il-perjodu ta' organoġenesi. Luspatercept kien tossikant selettiv għall-iżvilupp (diga mhux affettwata; affettwat il-fetu) fil-far u tossikant għall-omm u għall-iżvilupp tal-fetu (fenka omm u fetu affettwati) fil-fenek. Effetti embrijofetali dehru fiż-żewġ

speċi u inkludew tnaqqis fin-numru ta' feti haġġin u fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu, żidiet fir-risorbimenti, telf ta' wara l-impjantazzjoni u varjazzjonijiet skelettriċi u, fil-feti tal-fniek, malformazzjonijiet tal-kustilji u l-vertebri. Fiż-żewġ speċi, effetti ta' luspatercept ġew osservati fl-istudji tal-EFD bl-inqas doża ttestjata, 5 mg/kg, li tikkorrispondi għal esponiment stmat fil-firien u l-fniek ta' bejn wieħed u ieħor 2.7 u 5.5 darbiet akbar, rispettivament, mill-esponiment kliniku stmat.

Żvilupp ta' qabel u wara t-twelid

Fi studju tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, b'livelli tad-doża ta' 3, 10, jew 30 mg/kg mogħtija darba kull ġimagħtejn mis-6 ġurnata tat-tqala (GD, gestational day) sal-jum 20 ta' wara t-twelid (PND, post-natal day), sejbiet avversi fid-doži kollha kienu jikkonsistu f'piż tal-ġisem aktar baxx tal-ġriewi F₁ fiż-żewġ sessi fit-twelid, matul it-treddiġh, u wara l-ftim (PND 28); piżijiet tal-ġisem aktar baxxi matul il-perjodu bikri ta' qabel it-tgħammir (Ġimġhat 1 u 2) fin-nisa F₁ (avversi biss fid-doża ta' 30 mg/kg/doża) u piżijiet tal-ġisem aktar baxxi f'irġiel F₁ waqt il-perjodi ta' qabel it-tgħammir, tat-tgħammir u ta' wara t-tgħammir; u sejbiet mikroskopiċi fil-kliewi fi ġriewi F₁. Barra minn hekk, sejbiet mhux avversi kienu jinkludu maturazzjoni sesswali maskili mdewma bid-doži ta' 10 u 30 mg/kg/doża. Id-dewmien fit-tkabbir u s-sejbiet avversi fil-kliewi, fil-ġenerazzjoni F₁, ipprekludew id-determinazzjoni ta' NOAEL għal tossiċità ġenerali u tal-iżvilupp ta' F₁. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett fuq indiċi ta' mġiba, fertilità jew parametri riproduttivi fi kwalunkwe livell tad-doża f'kull sess, għalhekk in-NOAEL għal evalwazzjonijiet ta' mġiba, fertilità u funzjoni riproduttiva fl-annimali F₁ kienet ikkunsidrata bħala t-30 mg/kg/doża. Luspatercept jiġi trasferit permezz tal-plaċenta ta' firien u fniek tqal u jiġi eliminat fil-ħalib tal-firien li jkunu qed ireddghu.

Tossiċità f'età żgħira

Fi studju fuq firien żgħar, luspatercept inġhata mis-7 jum wara t-twelid (PND) sa PND 91 b'0, 1, 3, jew 10 mg/kg. Ħafna mis-sejbiet li dehru fi studji ta' tossiċità b'doża ripetuta fuq firien adulti ġew ripetuti fil-firien żgħar. Dawn is-sejbiet kienu jinkludu glomerulonefrite fil-kliewi, emorraġġja/kongestjoni, nekrozi u mineralizzazzjoni tal-glandola adrenali, mineralizzazzjoni tal-mukuża fl-istonku, piżijiet tal-qalb aktar baxxi, u riġlejn/saqajn ta' wara minfuħin. Sejbiet relatati ma' luspatercept li huma uniċi għal firien żgħar kienu jinkludu atrofija tubulari/ipoplażja tal-medulla ta' ġewwa tal-kliewi, dewmien fl-età medja ta' maturazzjoni sesswali fl-irġiel, effetti fuq il-prestazzjoni riproduttiva (indiċijiet aktar baxxi ta' tgħammir), u tnaqqis mhux avvers fid-densità minerali fl-għadam kemm fil-firien irġiel kif ukoll fin-nisa. L-effetti fuq il-prestazzjoni riproduttiva ġew osservati wara perjodu ta' rkupru ta' aktar minn 3 xhur, li jissuġġerixxi effetti permanenti. Għalkemm ir-riversibbiltà tal-atrofija/ipoplażja tubulari ma ġietx eżaminata, dawn l-effetti jitqiesu wkoll li huma irriversibbli. L-effetti avversi fuq il-kliewi u s-sistema riproduttiva ġew osservati f'livelli ta' esponiment klinikament rilevanti u dehru bl-aktar doża baxxa ttestjata, u, b'hekk, ma ġiex stabbilit NOAEL. Barra minn hekk, ġew osservati tumuri malinni ematoloġiċi fi 3 minn 44 far eżaminat fil-grupp tal-oghla doża (10 mg/kg). Dawn is-sejbiet kollha huma kkunsidrati bħala riskji potenzjali fil-pazjenti pedjatriċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate (E330)

Sodium citrate (E331)

Polysorbate 80 (E433)

Sucrose

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

5 snin.

Wara r-rikostituzzjoni

Meta jinħażen fil-kontenitur oriġinali, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tal-prodott mediċinali rikostitwit għet murija sa 8 sigħat f'temperatura tal-kamra ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) jew sa 24 siegħa f'temperatura ta' $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u m'għandhomx jaqbu l-24 siegħa f'temperatura ta' $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friza.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Reblozyl 25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunnett ta' 3 mL tal-ħġieġ tat-Tip I b'kisja idrofobika ġewwa magħluq b'tapp tal-gomma tal-bromobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu flip-off isfar tal-polypropylene.

Reblozyl 75 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunnett ta' 3 mL tal-ħġieġ tat-Tip I b'kisja idrofobika ġewwa magħluq b'tapp tal-gomma tal-bromobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu flip-off oranġjo tal-polypropylene.

Daqs tal-pakkett: kunnett wieħed

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Reblozyl għandu jiġi rikostitwit bil-galbu qabel l-għoti. It-thawwid bis-saħħa għandu jkun evitat.

Rikostituzzjoni tal-prodott

Reblozyl jiġi bħala trab lajofilizzat għar-rikostituzzjoni qabel l-użu. L-ilma għall-injezzjonijiet biss (WFI, water for injections) għandu jintuża meta tirrikostitwixxi Reblozyl.

In-numru xieraq ta' kunjetti ta' Reblozyl għandu jiġi rikostitwit sabiex tinkiseb id-doża mixtieqa. Siringa bi gradwazzjonijiet xierqa għandha tintuża għar-rikostituzzjoni biex tiżgura doża preċiża.

Għandhom jiġu segwiti l-passi li ġejjin għar-rikostituzzjoni:

1. Nehhi t-tapp tal-kulur mill-kunjett u imsaħ il-parti ta' fuq b'biċċa bl-alkohol.
2. Reblozyl 25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Žid 0.68 mL ta' WFI fil-kunjett permezz ta' siringa b'marki tal-kejl xierqa b'labra filwaqt li tidderieġi l-fluss fuq it-trab lajofilizzat. Hallih joqgħod għal minuta. Kull kunjett b'doża waħda ta' 25 mg se jagħti mill-inqas 0.5 mL ta' 50 mg/mL luspatercept.

Reblozyl 75 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Žid 1.6 mL ta' WFI fil-kunjett permezz ta' siringa b'marki tal-kejl xierqa b'labra filwaqt li tidderieġi l-fluss fuq it-trab lajofilizzat. Hallih joqgħod għal minuta. Kull kunjett b'doża waħda ta' 75 mg se jagħti mill-inqas 1.5 mL ta' 50 mg/mL luspatercept.
3. Armi l-labra u s-siringa li ntużaw għar-rikostituzzjoni. Tużahomx għall-injezzjoni taht il-ġilda.
4. Dawwar bil-mod il-kunjett f'moviment ċirkolari għal 30 sekonda. Ieqaf dawwar u halli l-kunjett joqgħod f'pożizzjoni wieqfa għal 30 sekonda.
5. Spezzjona l-kunjett għal trab mhux maħlul fis-soluzzjoni. Jekk jiġi osservat trab mhux maħlul, irrepeti l-pass 4 sakemm it-trab jinħall kompletament.
6. Aqleb il-kunjett rasu 'l isfel u dawwar bil-mod f'pożizzjoni invertita għal 30 sekonda. Erga' poġġi l-kunjett lura fil-pożizzjoni wieqfa u hallih joqgħod għal 30 sekonda.
7. Irrepeti l-pass 6 seba' darbiet oħra biex tiżgura rikostituzzjoni shiħa tal-materjal fuq il-ġnub tal-kunjett.
8. Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni rikostitwita qabel l-ġhoti. Meta tkun imħallta sew, is-soluzzjoni rikostitwita ta' Reblozyl hija soluzzjoni bla kulur sa kemm kemm safra, ċara sa kemm kemm opalexxenti, li hija ħielsa minn frak li jidher. Tużax jekk jiġi osservat prodott mhux maħlul jew frak.
9. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tintużax immedjatament, ara sezzjoni 6.3 għall-kundizzjonijiet tal-ħażna.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 Ġunju 2020
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA
ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-
PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Biogen MA Inc.
5000 Davis Dr
Research Triangle Park, NC
27709
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-

riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat skont l-iskeda ta' żmien maqbula mis-CHMP.

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Reblozyl f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jitqiegħed fis-suq Reblozyl, l-HCPs kollha li behsiebhom jippreskrivu Reblozyl jingħataw Pakkett ta' Informazzjoni għall-HCP, li jkun fih li ġej:

1. Informazzjoni dwar fejn wieħed isib l-aħħar SmPC;
2. Lista ta' kontroll għall-HCP;
3. Kard tal-Pazjent (għal WCBP biss).

Lista ta' kontroll għall-Professionisti tal-Kura tas-Saħha

Il-Lista ta' kontroll għall-HCP għandha tintuża qabel il-bidu tat-trattament, ma' kull għoti, imbagħad f'intervalli regolari meta jsir is-segwitu.

Il-Lista ta' kontroll għall-HCP għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni dwar studji f'animali li juru t-tossicità ta' luspatercept għas-sistema riproduttiva u għall-embrijun u l-fetu u għall-hekk m'għandux jingħata waqt it-tqala.
- Tfakkira li luspatercept m'għandux jingħata waqt it-tqala u f'WCBP li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi.
- Il-ħtieġa li tiġi pprovduta konsulenza qabel il-bidu tat-trattament u regolarment wara dan fir-rigward tar-riskju teratoġeniku potenzjali ta' luspatercept u l-azzjonijiet meħtieġa biex jiġi mminimizzat dan ir-riskju.
- Għandu jsir test tat-tqala u r-riżultati negattivi għandhom jiġu vverifikati mit-tabib li jikteb ir-riċetta qabel jinbada t-trattament. Dan għandu jiġi ripetut f'intervalli xierqa.
- Il-pazjenti għandhom jużaw kontraċettivi effettivi hafna waqt it-trattament b'luspatercept.
- Waqt li jkunu fuq it-trattament, in-nisa m'għandhomx joħroġu tqal. Jekk mara toħroġ tqala jew trid toħroġ tqala, luspatercept għandu jitwaqqaf. Nisa li jistgħu joħroġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi hafna waqt it-trattament b'luspatercept u għal tal-inqas 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament b'luspatercept.
- Il-ħtieġa li tiġi pprovduta konsulenza fil-każ ta' tqala u evalwazzjoni tal-eżitu ta' kwalunkwe tqala.
- Jekk pazjenta tinqabad tqala waqt it-trattament jew fi żmien 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament b'luspatercept, fakkarla li dan għandu jiġi rrappurtat lill-HCP, lill-NCA, u/jew lil BMS billi jsir kuntatt permezz tal-indirizz tal-e-mail lokali jew billi wieħed iżur il-URL ipprovdut fil-materjal, irrispettivament mill-eżiti avversi osservati.

Kard tal-Pazjent (għal WCBP biss)

Il-Kard tal-Pazjent għandha tingħata lid-WCBP mill-HCP meta jinbada t-trattament. L-HCP għandu jitlob li d-WCBP jikkonfermaw jekk għandhomx il-Kard tal-Pazjent qabel kull għoti sussegwenti u jagħtuhom kards addizzjonali kif meħtieġ.

Il-Kard tal-Pazjent għandu jkollha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Istruzzjonijiet għad-WCBP dwar:
- Il-htieġa għal riżultat negattiv ta' test tat-tqala qabel jinbeda t-trattament b'luspatercept f'WCBP.
- Il-htieġa li d-WCBP jużaw tal-inqas metodu ta' kontraċezzjoni wieħed effettiv hafna waqt it-trattament b'luspatercept u għal tal-inqas 3 xhur wara t-twaqqif.
- Il-htieġa li tiġi rrapportata lit-tabib kwalunkwe tqala suspettata jew ikkonfermata li sseħħ matul u sa 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Reblozyl 25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
luspatercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 25 mg ta' luspatercept. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 50 mg luspatercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1452/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

REBLOZYL 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Reblozyl 25 mg trab għall-injezzjoni
luspatercept
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Reblozyl 75 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
luspatercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 75 mg ta' luspatercept. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 50 mg luspatercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1452/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

REBLOZYL 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Reblozyl 75 mg trab għall-injezzjoni
luspatercept
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Reblozyl 25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Reblozyl 75 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
luspatercept

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Reblozyl u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Reblozyl
3. Kif jingħata Reblozyl
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Reblozyl
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Reblozyl u għalxiex jintuża

Reblozyl fih is-sustanza attiva luspatercept. Jintuża għal:

Sindromi majelodisplastiki

Sindromi majelodisplastiki (MDS, myelodysplastic syndromes) huma ġabra ta' ħafna disturbi differenti tad-demm u tal-mudullun.

- Iċ-ċelluli ħomor tad-demm isiru anormali u ma jiżviluppawx kif suppost.
- Il-pazjenti jista' jkollhom numru ta' sinjali u sintomi, inkluż għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija), u jista' jkollhom bżonn trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm.

Reblozyl jintuża f'adulti b'anemija kkawżata minn MDS, li għandhom bżonn trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm.

Beta-talassemija

Il- β -talassemija hija problema tad-demm li tintiret mill-ġeni.

- Din taffettwa l-produzzjoni ta' emoglobina.
- Il-pazjenti jista' jkollhom numru ta' sinjali u sintomi, inkluż għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija), u jista' jkollhom bżonn trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm.

Reblozyl jintuża għat-trattament tal-anemija f'adulti b' β -talassemija li jista' jkollhom jew ma jkollhomx bżonn trasfużjonijiet regolari ta' ċelluli ħomor tad-demm.

Kif jahdem Reblozyl

Reblozyl itejjeb il-hila tal-ġisem tiegħek li jipproduċi ċelluli ħomor tad-demm. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm fihom l-emoglobina, li hija proteina li ġgħorr l-ossigenu ma' ġismek kollu. Iktar ma ġismek jipproduċi ċelluli ħomor tad-demm, iktar jizdied il-livell tal-emoglobina tiegħek.

Għal pazjenti b'MDS jew b' β -talassemija li għandhom bżonn trasfużjonijiet regolari tad-demm
Billi tiehu Reblozyl tista' tevita jew tnaqqas il-htieġa għal trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm.

- Trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm jistgħu jikkawżaw livelli anormalment għoljin ta' ħadid fid-demm u f'organi differenti tal-ġisem. Dan jista' jkun ta' ħsara maż-żmien.

Għal pazjenti b'β-talassemija li m'għandhomx bżonn trasfużjonijiet regolari tad-demm
Billi tiegħu Reblozyl tista' ttejjeb l-anemija tiegħek billi jżied il-livell ta' emoglobina tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Reblozyl

Tużax Reblozyl

- jekk inti allergiku għal luspatercept jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti tqila (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala)
- jekk tehtiegħ trattament għall-kontroll tal-mases li jipproduċu ċelluli tad-demm barra mill-mudullun (mases tal-emopojezi estramedullari, mases EMH)

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata din il-medicina jekk:

- inti pazjent b'β-talassemija:
 - u kellek il-milsa mneħħija. Jista' jkollok riskju oghla li jkollok embolu fid-demm. It-tabib tiegħek se jkellmek dwar fatturi oħra ta' riskju possibbli li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek – dawn jinkludu:
 - terapija ta' sostituzzjoni ta' ormoni jew
 - embolu tad-demm preċedenti.
- inti pazjent b'MDS:
 - u inti kellek puplesija jew kellek problem bil-qalb jew biċ-ċirkulazzjoni tad-demm. Jista' jkollok riskju oghla li jkollok embolu fid-demm. It-tabib tiegħek jista' juża miżuri preventivi jew medicini biex inaqqas il-possibilitajiet li jkollok embolu tad-demm.
- għandek ugiġh sever fid-dahar li ma jgħaddix, tmewwit jew dgħufija jew telf ta' moviment volontarju fir-riglejn, fl-idejn jew fid-dirgħajn, telf ta' kontroll tal-musrana u tal-bużżieqa tal-awrina (inkontinenza). Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' mases EMH u kompressjoni tas-sinsla tad-dahar.
- qatt kellek pressjoni tad-demm għolja – dan għaliex Reblozyl jista' jżidha. Il-pressjoni tad-demm tiegħek se tiġi ċekkjata qabel ma tingħata Reblozyl u matul it-trattament kollu. Se tingħata Reblozyl biss jekk il-pressjoni tad-demm tiegħek tkun taħt kontroll.
- għandek kundizzjoni li taffettwa kemm jifilhu l-għadam tiegħek u s-sahha tagħhom (osteopenja u osteoporozzi). Tista' tkun f'riskju li l-għadam tiegħek jinkisru aktar faċilment.

Testijiet ta' rutina

Int ser ikollok tagħmel test tad-demm qabel kull doża ta' din il-medicina. Dan għaliex it-tabib tiegħek ikollu bżonn jiżgura li l-livell ta' emoglobina tiegħek ikun adattat għalik biex tingħata t-trattament.

Jekk għandek problemi fil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet addizzjonali.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex rakkomandata għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Reblozyl

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra.

Tqala

- Tużax din il-medicina waqt it-tqala u għal mill-inqas 3 xhur qabel ma tohroġ tqila. Reblozyl jista' jikkawża ħsara lit-tarbija tiegħek fil-guf.

- It-tabib tiegħek ser jagħmel l-arrangamenti għal test tat-tqala qabel tibda t-trattament u ser jagħtik kard tal-pazjent.
- Jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-medicina.

Treddigh

- Treddax waqt li tkun qed tuża din il-medicina u għal 3 xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Mhux magħruf jekk tghaddix fil-ħalib tal-omm.

Kontraċezzjoni

- Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Reblozyl u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi kontraċettivi li jistgħu jkunu tajbin għalik waqt li qed tuża din il-medicina.

Fertilità

Jekk inti mara, din il-medicina tista' tikkawża problemi ta' fertilità. Dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek li jkollok tarbija. Kellem lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tużaha.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen, sturdut, jew jagħtik hażin, waqt li tuża Reblozyl. Jekk jigri dan, issuqx u tużax għodod jew magni u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Reblozyl fih sodium u polysorbate 80

Sodium: Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

Polysorbate 80: Din il-medicina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 80 f'kull 25 mg/kunjett jew 0.3 mg ta' polysorbate 80 f'kull 75 mg/kunjett li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jingħata Reblozyl

Qabel ma tingħata din il-medicina, it-tabib tiegħek ikun għamel testijiet tad-demm u ddecieda jekk għandekx bżonn Reblozyl.

Reblozyl se jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda tiegħek.

Kemm ser tingħata

Id-doża hija bbażata fuq kemm tiżen – f'kilogrammi. L-injezzjonijiet se jingħataw minn tabib, infermier jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa.

- Id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 1 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem.
- Din id-doża għandha tingħata darba kull tliet ġimgħat.
- It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-progress tiegħek u jista' jibdillek id-doża jekk ikun meħtieġ.

It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-pressjoni tad-demm tiegħek waqt li tkun qed tuża Reblozyl.

Sindromi majelodisplastici

Id-doża waħda massima hija ta' 1.75 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem.

Beta-talassemija

Id-doża waħda massima hija ta' 1.25 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem.

Jekk tinsa tiehu doża

Jekk taqbeż injezzjoni ta' Reblozyl, jew appuntament jiġi pospost, inti se tirċievi injezzjoni ta' Reblozyl malajr kemm jista' jkun. Imbagħad, id-doża tiegħek tibqa' kif preskritta – b'mill-inqas 3 ġimgħat bejn id-doži.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ghid lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota dawn li ġejjin:

- diffikultà biex timxi jew titkellem, sturdament, telf ta' bilanċ u koordinazzjoni, tnemnim jew paraliżi fil-wiċċ, f'riġel jew fi driegħ (ħafna drabi fuq naħa waħda ta' ġismek), vista mċajpra. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' puplesija.
- nefha b'uġiġh u ebusija fir-riġel jew fid-driegħ (emboli tad-demm).
- uġiġh sever fid-dahar li ma jgħaddix, tmewwit jew dgħufija jew telf ta' moviment volontarju fir-riġlejn, idejn jew dirgħajn, telf ta' kontroll tal-musrana u tal-bużżeġa tal-awrina (inkontinenza). Jistgħu jkunu sintomi ta' mases ematopojetici estramedullari (mases EMH) u kompressjoni tas-sinġla tad-dahar.
- nefha taż-żona madwar l-għajnejn, il-wiċċ, ix-xufftejn, il-ħalq, l-ilsien jew il-gerżuma.
- reazzjonijiet allergici.
- raxxijiet.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- sogħla.
- diffikultà biex tiehu n-nifs jew qtugħ ta' nifs.
- nefha f'riġlejk jew f'idejk.
- pressjoni tad-demm għolja mingħajr sintomi jew assoċjata ma' wġiġh ta' ras.
- infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju.
- influwenza jew sintomi li jixbhu lill-influwenza.
- sturdament, uġiġh ta' ras.
- diġarea, thossok imdardar/imdardra (nawsja).
- uġiġh ta' żaqq.
- uġiġh fid-dahar, fil-ġogi jew fl-għadam.
- thossok għajjen jew dgħajjef.
- diffikultà biex torqod jew tibqa' rieqed.
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm (żieda fl-enzimi tal-fwied, żieda fil-kreatinina fid-demm). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi tal-fwied u tal-kliwi.
- bughawwiġijiet, sturdament, tahbit irregolari tal-qalb, konfużjoni mentali. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ċerti minerali żejda jew insuffiċjenti fil-ġisem tiegħek (anormalitajiet fl-elettroliti).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjoni fis-sider.
- ħass ħazin, thoss kollox idur bik, thossok konfuż/a.
- tnaqqis fl-aptit li tiekol.
- uġiġh ta' żaqq.
- għadam miksura minħabba trawma.

- uġiġh fil-muskoli.
- uġiġh fis-sider.
- tnaqqis fis-saħħa tal-muskoli.
- tikek tondi bħal tingiża b'labra, ħomor jew vjola.
- titbengel faċilment, ħruġ ta' demm mill-imnieher jew mill-ħanek.
- uġiġh ta' ras qawwi fuq naħa waħda tar-ras.
- qalb tħabbat tghaġġel wisq (takikardija).
- ħmura, ħruq u wġiġh fis-sit tal-injezzjoni (reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni) jew nefha, gilda li tqabbdek il-ħakk (eritema fis-sit tal-injezzjoni).
- il-kliewi ma jahdmux sew.
- tegħreq aktar mis-soltu.
- livell għoli ta' uric acid fid-demm (muri fit-testijiet).
- ma jkollokx biżżejjed fluwidu f'gismek (deidratazzjoni).
- infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina.
- awrina bir-raġhwa. Dan jista' jkun sinjal ta' ħafna proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja u albuminurja).
- qtugħ ta' nifs waqt li tagħmel l-eżerċizzju jew meta timtedd. Dan jista' jkun sinjal ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Reblozyl

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa: Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara l-ewwel ftuħ u rikostituzzjoni, Reblozyl għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, meta jinżamm fil-kartuna oriġinali, il-prodott medicinali rikostitwit jista' jinħażen sa 8 sigħat f'temperatura tal-kamra ($\leq 25\text{ °C}$) jew għal 24 siegħa f'temperatura ta' $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$.

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Reblozyl

- Is-sustanza attiva hija luspatercept. Kull kunjett fih 25 mg jew 75 mg ta' luspatercept. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 50 mg ta' luspatercept.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u

sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH). Ara sezzjoni 2 - Reblozyl fih sodium u polysorbate 80.

Kif jidher Reblozyl u l-kontenut tal-pakkett

Reblozyl huwa trab minn abjad sa off-white għal soluzzjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni). Reblozyl huwa fornut f'kunjetti tal-ħġieġ li jkun fihom 25 mg jew 75 mg ta' luspatercept.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mediċinali amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.

Hażna tal-prodott

Kunjett mhux miftuħ

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friza. Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni rikostitwita

Meta jkun maħżun fil-kartuna oriġinali, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tal-prodott mediċinali rikostitwit għet murija sa 8 sigħat f'temperatura tal-kamra (≤ 25 °C) jew sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u m'għandhomx jaqbu l-24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friza.

Kalkolu tad-doża

Id-doża totali, skont il-piż tal-pazjent (kg), tista' tiġi kkalkulata kif ġej:

Doża totali (mg) = Livell tad-doża (mg/kg) × piż tal-pazjent (kg) kull tliet ġimgħat.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Reblozyl huwa fornut bħala trab lajofilizzat biex jiġi rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet (WFI, water for injections). Siringa bi gradwazzjonijiet xierqa għandha tintuża għar-rikostituzzjoni biex tiżgura doża preċiża. Ara t-Tabella 1.

Tabella 1: Tabella tar-rikostituzzjoni ta' Reblozyl

Qawwa	Ammont ta' WFI meħtieġ għar-rikostituzzjoni	Koncentrazzjoni ta' wara r-rikostituzzjoni (valur nominali)
Kunjett ta' 25 mg	0.68 mL	50 mg/mL (0.5 mL)
Kunjett ta' 75 mg	1.6 mL	50 mg/mL (1.5 mL)

1. Nehhi t-tapp tal-kulur mill-kunjett u imsaħ il-parti ta' fuq b'biċċa bl-alkoħol.
2. Żid WFI fil-kunjett permezz ta' siringa b'marki ta' kejl xierqa b'labra filwaqt li tidderiegi l-fluss fuq it-trab lajofilizzat. Hallih joqgħod għal minuta.
3. Armi l-labra u s-siringa li ntużaw għar-rikostituzzjoni. Tużahomx għall-injezzjoni taħt il-ġilda.

4. Dawwar bil-mod il-kunjett f' movement ċirkolari għal 30 sekonda. Ieqaf dawwar u halli l-kunjett joqgħod f'pożizzjoni wieqfa għal 30 sekonda.
5. Spezzjona l-kunjett għal trab mhux mahlul fis-soluzzjoni. Jekk jiġi osservat trab mhux mahlul, irrepiti l-pass 4 sakemm it-trab jinhall kompletament.
6. Aqleb il-kunjett rasu 'l isfel u dawwar bil-mod f'pożizzjoni invertita għal 30 sekonda. Erġa' poġġi l-kunjett lura fil-pożizzjoni wieqfa u hallih joqgħod għal 30 sekonda.
7. Irrepiti l-pass 6 seba' darbiet oħra biex tiżgura rikostituzzjoni sħiħa tal-materjal fuq il-ġnub tal-kunjett.
8. Ifli s-soluzzjoni rikostitwita qabel l-ġħoti. Meta tkun imħallta sewwa, is-soluzzjoni rikostitwita ta' Reblozyl hija soluzzjoni bla kulur sa kemm kemm safra, ċara sa kemm kemm opalexxenti, li hija hielsa minn frak li jidher. Tużax jekk jiġi osservat prodott mhux mahlul jew frak.
9. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tintużax immedjatament, ara s-sezzjoni *Hażna tal-prodott* t'hawn fuq.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ta' Reblozyl tkun tpoġġiet fil-frigġ, oħroġha mill-frigġ bejn 15-30 minuta qabel l-injezzjoni biex thalliha tilhaq it-temperatura tal-kamra. Dan jippermetti injezzjoni iktar komda.

Il-volum massimu rakkomandat ta' prodott mediċinali għal kull sit ta' injezzjoni huwa ta' 1.2 mL. Jekk ikun hemm bżonn ta' aktar minn 1.2 mL, il-volum totali ta' Reblozyl għandu jinqasam f'injezzjonijiet separati ta' volum simili u jingħata f'siti separati bl-użu tal-istess post anatomiku iżda naħat opposti tal-ġisem. Irrikostitwixxi n-numru xieraq ta' kunjetti ta' Reblozyl biex tinkiseb id-doża mixtieqa.

Injetta Reblozyl taħt il-ġilda fil-parti ta' fuq tad-driegħ, fil-koxxa jew fl-addome.

Jekk ikunu meħtieġa injezzjonijiet multipli, uża siringa u labra ġdida għal kull injezzjoni taħt il-ġilda. Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża. Tagħtix aktar minn doża waħda minn kunjett.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.